

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

828

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques GOLSE

Né le 26 octobre 1906, à Limoges (Haute-Vienne)

Le Traitement par l'Atropine
à hautes doses
du
Parkinsonisme post-encéphalitique

Président : M. H. CLAUDE, *Professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques GOLSE

Né le 26 octobre 1906, à Limoges (Haute-Vienne)

Le Traitement par l'Atropine
à hautes doses
du
Parkinsonisme post-encéphalitique

Président : M. H. CLAUDE, *Professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques GOLSE

Né le 26 octobre 1906, à Limoges (Haute-Vienne)

Le Traitement par l'Atropine
à hautes doses
du
Parkinsonisme post-encéphalitique

Président : M. H. CLAUDE, *Professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	IANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	ACHARD.
	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiâtrie.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROCC Pathologie chirurgicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY ... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VALLERY-RADOT (Pasteur)... Pathologie
 médicale.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique médicale.	ABRAMI.	Clinique obstétricale.	LE LORIER.
	AUBERTIN.		LÉVY-SOLAL.
	BRULÉ.		METZGER.
	CHIRAY.	Clinique chirurgicale.	BASSET.
	DUVOIR.		CADENAT.
Clinique obstétricale.	HARVIER.		HEITZ-BOYER.
	LIAN.		MOCQUOT.
	ÉCALLE		MOURE.
	GUENIOT.		SCHWARTZ.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
FREY	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

*Ce faible témoignage de ma reconnaissance
et de mon affection.*

A MON PÈRE

A MON FRÈRE

A MA SOEUR

A MES MAÎTRES

Externat des Hôpitaux de Limoges :

M. LE DOCTEUR THOUVENET

*Qui m'a le premier fait comprendre le
rôle médical.*

M. LE DOCTEUR VOUZELLE

Internat des Hôpitaux de Limoges :

M. LE DOCTEUR DE LÉOBARDY

Externat des Hôpitaux de Paris :

M. LE PROFESSEUR DUVAL

M. LE DOCTEUR ARMAND DELILLE

M. LE DOCTEUR TIXIER

M. LE DOCTEUR LORTAT-JACOB (*in memoriam*)

M. LE DOCTEUR MOUQUIN

M. LE DOCTEUR BOLLACK

M. LE DOCTEUR TINEL

Médecins des Hôpitaux

M. LE DOCTEUR SCHMITTE

Ancien Chef de clinique à la Faculté de Paris

Internat de l'Hôpital Bon-Secours :

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ QUÉNU

M. LE DOCTEUR COFFIN

M. LE DOCTEUR THOMAS

Anciens chefs de Clinique près la Faculté de Paris

Internat des Asiles de la Seine :

M. LE DOCTEUR DEMAY

M. LE DOCTEUR BEAUDOUIN

Médecins en chefs des Asiles de la Seine

A M. LE PROFESSEUR H. CLAUDE

*Qui nous a fait le grand honneur de pré-
sider cette thèse.*

AM. LE DOCTEUR BAUER

Médecin-chef de l'Asile de Naugeat

*A qui nous devons d'avoir écrit cette
thèse.*

A M. LE DOCTEUR BASSET

Médecin de l'Asile d'incurables du Séminaire

*Qui a bien voulu nous permettre de
traiter des parkinsoniens dans son service.*

Le Traitement par l'Atropine à hautes doses du Parkinsonisme post-encéphalitique

Introduction.

Le parkinsonisme post-encéphalitique est une affection des plus graves, et cette gravité tient à la fois de l'importance de ses symptômes, de sa remarquable tendance à la chronicité et de sa résistance à la thérapeutique. Aussi lorsque M. le D^r Bauer attira notre attention sur les résultats qu'il avait obtenus par l'atropine à haute dose, nous lui demandâmes s'il nous permettait d'écrire notre thèse sur ce sujet.

Les « faits nouveaux » que nous avons observés, en traitant trois parkinsoniens à l'Asile du Séminaire, où le D^r Basset avait bien voulu nous permettre d'appliquer cette thérapeutique, nous paraissent devoir justifier ce travail.

Considérations générales.

Parmi les nombreux symptômes dont s'accompagne le parkinsonisme post-encéphalitique, un signe moteur mérite, d'une manière évidente, d'être isolé : l'hypertonie, qui domine pratiquement tout le syndrome.

Rappelons brièvement que cette rigidité musculaire est généralisée, qu'elle prédomine à la racine des membres, où se retrouvent les plus grandes modifications de chronaxies, qui tendent à l'égalisation du rapport chronaxique des muscles agonistes et antagonistes. Cette hypertonie, qui dans le cas de parkinsonisme post-encéphalitique est plus tonique que clonique, « condamne le malade aux mouvements volontaires à perpétuité », mouvements difficilement, lentement exécutés, souvent même bloqués par la prédominance de l'activité posturale sur l'activité kinétique (1). En effet (2) « le gros caractère de l'hypertonie parkinsonienne est donc d'assurer, d'une façon anormalement prolongée, la persévération des attitudes. Par ce trait essentiel, l'hypertonie parkin-

1. Marinesco et Façon, Académie de Médecine, 4 avril 1933.

2. Delmas Marsalet, Les réflexes de posture élémentaires, 1927.

sonienne se rapproche du réflexe de posture dont le rôle dans la fixation des attitudes est évident. Il apparaît donc bien que, sur le terrain fonctionnel, l'hypertonie de Parkinson doit être considérée comme une manifestation du même ordre que l'exagération des réflexes de posture et « l'existence de rapports étroits entre l'exagération des réflexes de posture et l'hypertonie musculaire doit être considérée comme démontrée dans les états parkinsoniens (1). L'appellation d'hypertonie posturéo-réflexe donnée par Foix à l'hypertonie de Parkinson post-encéphalitique nous paraît absolument justifiée ».

Cette rigidité musculaire entraîne une sensation de courbature, une fatigabilité extrême, une gêne de la motricité, telles que ces malades ne tardent pas à fuir tout mouvement, à rechercher un bien-être dans l'immobilité et enfin dans la station allongée, station qu'ils pourraient et devraient éviter par un effort de volonté qui, peu à peu, leur devient de plus en plus difficile.

Si nous isolons la rigidité musculaire dans la symptomatologie motrice, nous insistons, dans le domaine psychique, sur la bradyphrénie.

Certes, elle n'a pas l'importance de l'hypertonie ; elle n'a pas non plus la gravité des troubles du caractère, de l'impulsivité extrême que l'on observe trop fréquemment à la suite de l'encéphalite. Et si nous isolons cette torpeur intellectuelle, la lenteur de per-

1. Delmas Marsalet, Les réflexes de posture élémentaires.

ception, d'association, d'idéation « cette véritable viscosité mentale » si spéciale aux parkinsoniens, c'est du fait de son extrême fréquence, de sa quasi-constance chez ces malades porteurs de lésions d'encéphalite chronique.

Ces lésions siègent, classiquement, au niveau du système paléo-moteur : noyaux gris centraux, corps de Luys et plus particulièrement sur le Locus Niger. Sans vouloir entrer dans le détail de ces lésions, rappelons qu'elles sont plus ou moins diffuses, mais que dans tous les cas, elles sont dégénératives, présentent un caractère cicatriciel et, partant, définitif.

Nulle thérapeutique ne peut espérer la régénération de ces lésions nerveuses. La thérapeutique anti-infectieuse, d'ailleurs peu au point, qui serait si précieuse au cours de l'épisode fébrile, n'a qu'une indication secondaire, sauf au cours de poussées évolutives de type infectieux.

Il ne reste donc plus place que pour une thérapeutique dirigée contre le syndrome le plus gênant : la rigidité musculaire.

La thérapeutique palliative est d'ailleurs à peu près entièrement constituée par les alcaloïdes végétaux, voisins de l'atropine. La scopolamine, extraite de la belladone du Japon, et ses composés, sont parmi les médicaments les plus usités en France. Leur action sur l'hypertonie est nette en clinique et l'examen chronaxique a permis d'en vérifier le bon effet. Mais cette action n'est pas toujours égale à elle-même ; et la plupart de nos malades n'en ont ressenti aucun

effet. Le *datura stramonium* constitue un médicament précieux contre l'hypertonie et aussi contre les spasmes de torsion (1).

La banistéline, difficile à obtenir, a été remplacée par l'harmine. Tous ces médicaments, dont l'effet est excellent, mais passager, ont un défaut commun : la tendance à l'accoutumance qui diminue leur résultat thérapeutique. La nicotine a été également employée, mais est trop dangereuse ; le salicylate d'ésérine doit être rejeté pour son action nocive sur les chronaxies musculaires (2).

1. Guillaïn et Mollaret, *Séquelles de l'encéphalite épidémique*.

2. Marinesco et Bourguignon, *Soc. Biol.*, 1927.

Atropine et méthode de Røemer.

L'auteur, après une critique des médicaments palliatifs qu'il avait employés, rappelle que, dès 1924, sous l'influence des recherches de Bremer sur l'action de l'atropine dans le parkinsonisme, il mit en œuvre ce médicament. « J'obtins alors, dit-il, des résultats jamais connus jusqu'alors et me fis un devoir de publier ma méthode pour éviter des tâtonnements (ce qui ne m'a pas empêché de pratiquer d'autres méthodes). » On commence avec des doses de un quart de milligramme trois fois par jour aux principaux repas, et on augmente la dose quotidienne de un quart de milligramme par jour en commençant par la dose vespérale, ensuite celle de midi, enfin la dose matinale. Cette augmentation est maintenue jusqu'à ce qu'il n'y ait aucun progrès, ni subjectif, ni objectif ; on diminue alors les doses jusqu'à ce que réapparaissent quelques symptômes du parkinsonisme ; on augmente à nouveau de un ou deux milligrammes et on a ainsi la dose d'entretien. Il est impossible de déterminer d'emblée la dose pour chaque malade, car il y a des réactions personnelles et il y a lieu de noter que dans certains cas la dose

d'entretien a pu être établie bien en dessous de la dose maxima. Une fois cette dose d'entretien établie, le traitement ne doit jamais être interrompu, car le malade ne pourrait reprendre une telle dose du jour au lendemain sans présenter des phénomènes d'intolérance, et doit se soumettre à nouveau à un traitement progressif ; aussi y a-t-il intérêt à ne donner qu'un traitement le plus simple possible. Tel est le schéma type d'une cure par le sulfate d'atropine, mais il convient de l'appliquer avec un certain éclectisme ; au début de la cure, là où les phénomènes d'intolérance sont les plus fréquents, on peut substituer à la solution d'atropine, de la bellafolline ; au début également on peut encore n'augmenter la dose que de un quart de milligramme tous les deux jours.

« Enfin, il ne faut pas être trop rigoriste pour l'administration en 3 fois de la dose, et j'ai vu des cas où 2 doses journalières suffisent, et, à cause de la désatropinisation de la nuit, il y a parfois intérêt à fractionner en 2 fois la dose matinale ou même à la diminuer. »

Quand, au cours du traitement, se manifestent quelques symptômes d'intolérance (diarrhée, vomissements, vertiges, palpitations), il y a intérêt, soit à arrêter la progression pendant quelques jours, puis lorsque les phénomènes d'intoxication ont disparu, à la reprendre ; soit, dans certains cas, à stabiliser la dose à un niveau inférieur à la quantité atteinte précédemment.

La tolérance à l'atropine est énorme, après une

progression lente ; et Rømer (1) cite le cas d'un malade qui a pu supporter sans fatigue la dose de 180 milligrammes par jour ; mais les doses de 15, 20, 30 milligrammes même, sont atteintes et maintenues sans retentissement sur l'état général. D'ailleurs, Rømer a vu des malades en traitement supporter des opérations (gastro-entérostomie, appendicite), des maladies telles qu'un basedow, une pneumonie grippale grave qui guérissaient normalement. Des grossesses, des accouchements ont pu évoluer paisiblement, la sécrétion lactée fut normale, il ne fut pas nécessaire de sevrer le nourrisson. Le cœur ne semble que peu influencé, la tachycardie, d'ailleurs modérée est passagère, la T. A. inchangée ; le traitement ne semble à redouter que chez les personnes âgées. Il existe cependant des signes d'intoxication : troubles digestifs surtout, qui se manifestent par des troubles du tractus digestif, nausées, vomissements, diarrhée ou constipation, une anorexie parfois, dus vraisemblablement plus à la parésie qu'à l'absence de sécrétions, et qui peut être suffisamment tenace pour obliger à une diminution de la dose. Chez 3 malades ainsi traités, Sigmund a observé un mégacôlon à l'autopsie ; enfin « chez une malade morte avec les symptômes d'une hémorragie intestinale, j'ai recherché un ulcère duodénal à l'autopsie, j'ai trouvé le

1. Rømer, Traitement du parkinsonisme post-encéphalitique
Numéro spécial (anniversaire) de la *Münchener Medizinische
Wochenschrift*, 1933, p. 24.

jéjunum violacé, œdématié, congestionné, mais pas d'ulcère. Il paraît s'agir d'un iléus paralytique dont on peut rendre responsable l'atropine. Dans d'autres cas, on a pu observer de la torpeur, une certaine fatigabilité, voire des tendances dépressives ou sans phénomènes hallucinatoires qui cèdent dès qu'on diminue la dose.

Enfin les malades présentent assez fréquemment des troubles de l'accommodation, souvent définitifs qui forcent les malades à porter des verres convexes pour la vision rapprochée.

Les résultats d'une telle méthode sont probants, dès les premiers jours se manifeste un mieux être jamais connu jusqu'alors du malade et les progrès sont des plus rapides pendant les 8 à 10 premiers jours ; puis pendant une quinzaine de jours les résultats acquis persistent, mais on n'observe guère de faits nouveaux (on a alors intérêt à stabiliser la dose pendant le même laps de temps), enfin les progrès reprennent. Tous les symptômes du Parkinson se sont améliorés et plus particulièrement la rigidité musculaire ainsi que le tremblement et les crises oculogyres ; il va sans dire que la sialorrhée et la sécrétion sébacée sont rapidement taries. Quant aux troubles psychiques, ils ne sont pas influencés hormis la bradyphrénie qui disparaît ainsi que les tendances dépressives normales de ces malades. Fait important : il n'y a pas d'accoutumance et l'ingestion prolongée d'atropine semble, au contraire, sensibilisante.

« Une enquête faite en 1933 auprès des malades

que j'ai soignés à ma maison de santé d'Hirsau entre 1924 et 1930 a donné les résultats suivants :

Sur 74 malades, 42 avaient à leur sortie une capacité de travail entière ; 15 une capacité de travail partielle.

En 1933, 28 avaient encore une capacité de travail entière ; 20 une capacité de travail partielle ».

De toutes les préparations belladonnées, c'est l'atropine qui est la plus facile à doser, le meilleur marché et qui donne les meilleurs résultats. Parfois, cependant les signes d'intoxication la rendent d'un emploi difficile et chez certains malades particulièrement sensibles, il y a intérêt à donner d'abord de la bellafolline puis de l'atropine.

Enfin Rømer avoue un petit nombre d'échecs, mais, là où l'atropine échoue, aucun autre traitement ne peut réussir.

Cette publication de Rømer fut remarquée par de nombreux auteurs.

Ceux-ci ont employé cette méthode à laquelle reste cependant attaché le nom de Rømer qui l'avait mise au point en 1924-25-26.

En Allemagne, Kleemann-Anna (1), rappelle que 5 ans auparavant Rømer a organisé un service d'encéphalitiques où l'on traite simultanément par l'atropine à hautes doses ainsi que par la balnéation, la mécanothérapie, un service de rééducation les Parkin-

1. Kleemann Anna, *Mittelungen zur therapie der chronischen encephalitis. Deutsch. Zeitsch. Nerven*, 1929.

soniens post-encéphalitiques. « Nous nous sommes appuyés sur les recherches de Bremer sur l'hyposensibilité médicamenteuse des encéphalitiques vis-à-vis de l'atropine et pour atteindre la dose d'efficacité, nous avons été obligés de monter bien au-dessus des doses usuelles, en tenant compte des réactions individuelles de chaque malade. L'auteur insiste sur le fait que ces malades doivent prendre leur dose d'entretien chaque jour sous peine de rechute immédiate, mais il n'a jamais observé d'accoutumance.

Des malades sortis de ce centre :

- 65 % étaient capables de travailler ;
- 22 % partiellement capables de travailler.
- 15 % incapables de travailler mais aucun d'entre eux n'avait plus besoin d'assistance.

L'auteur pose les conclusions suivantes ;

- 1^o Que les symptômes de l'encéphalite sont profondément améliorables ;
- 2^o Que l'atropine répond à sa destination médicamenteuse ;
- 3^o Qu'il faut créer des stations pour encéphalitiques où, à côté du traitement par l'atropine, on organise un centre de rééducation.

Stemplinger (1) souligne la bonne action des hautes doses d'atropine d'après les auteurs de la clinique d'Hirsau, chez les parkinsoniens post-encéphalitiques.

1. Stemplinger, *Munch Medizin Wochen.*, 1930.

L'auteur a traité 14 malades :

dont 6 sont actuellement en bon état et capables
de travailler ;

et 5 améliorés et aptes à exécuter des travaux
faciles, et capables de faire encore des progrès ;

enfin 3 ne sont que légèrement améliorés en
partie à cause d'une débilité physique, en
partie à cause de déficiences psychiques.

Schenk (1) dans son article : Traitement par l'atropine des encéphalitiques, confirme les bons effets de ce traitement associé aux tablettes de parkinsanes. Il rappelle que la détermination de la dose optimale demande quelquefois plusieurs mois et s'effectue le mieux à la clinique. Il insiste sur la facilité avec laquelle on peut vaincre les troubles d'intolérance et même les troubles délirants atropiniques. Puis il publie 10 observations de malades dont la plupart sont grandement améliorés.

Busse Walter (2) dont la statistique porte sur 130 cas traités confirme en tous points les résultats publiés par Roemer : tous les symptômes du parkinsonisme ont été améliorés, même la bradyphrénie. Il signale que dans la rétrocession trop rapide des doses quotidiennes d'atropine on peut observer des crises

1. Schenk, *Munch Mediz. Wochen.*, 1931.

2. Busse Walter. Du traitement de l'encéphalite chronique par l'atropine à hautes doses. *Arch. fur Psychiatrie*, 1932, 97, p. 113-126.

épileptiformes qu'on peut confondre avec des signes d'intoxication

Muntner (1) après avoir rappelé l'activité thérapeutique de l'atropine, déclare cependant qu'aux hautes doses ce médicament n'est pas sans danger et craint une certaine inanition par insuffisance motrice du tube digestif; il adjoint à l'atropine de la pilocarpine dans les doses fortes. L'auteur « se refuse à voir dans la tolérance à l'atropine un moyen de diagnostic du parkinsonisme dont les symptômes sont suffisamment nets. »

Stercken (2) publie 14 cas de parkinsonisme traités par l'atropine à hautes doses; ces doses sont d'ailleurs beaucoup moindres que celles publiées par les autres auteurs; et oscillent entre trois fois 1 mgr. 25 et 10 mgr. *pro die*. Les phénomènes d'intolérance rétro-cèdent progressivement; mais à cause de l'amaigrissement on a été parfois obligé de diminuer les doses. Ce qui est important c'est que l'action de ce médicament ne diminue pas malgré un usage prolongé.

Polstorff (3) traite ses malades par l'atropine avec une association de neurosmon et de strychnine. Le neurosmon à fortes doses est bien supporté par les parkinsoniens, et quelques malades traités par l'atropine étaient devenus par l'association de neurosmon beaucoup plus libres et vivaces. « Malheureusement le nombre de cas est trop petit. »

1. Muntner, *Med. Klin.*, 1932.

2. Stercken, *Munch. Medizin. Wochens.*, 1933.

3. Polstorff, Traitement par l'atropine et le neurosmon du parkinson. *Psych. Neurol. Wochenschrift*, 1932.

En Suède, où ce traitement est couramment pratiqué, on retrouve, en 1932, une publication d'Ehrenberg (1) où l'auteur rappelle que la méthode ne doit être employée qu'à bon escient, et qu'en particulier, elle doit être proscrite chez les sujets âgés, à cœur défaillant. Les doses usuelles sont d'environ 45 à 60 milligrammes, doses que l'on peut faire prendre par diverses voies : voie rectale ou sous-cutanée. Pour lui, la rigidité est la mieux influencée. Enfin l'atropine agit sur le métabolisme.

Kimberg (2) a eu de bons résultats dans 6 cas traités ; il emploie tout d'abord des gouttes, ensuite des granules d'atropine.

Hagström Olaf (3) a traité 150 Parkinsoniens post-encéphalitiques par la méthode de Roemer. 140 de ces malades ont été soignés à la consultation externe, mais il augmente moins rapidement les doses et donna au maximum 3 fois 14 milligrammes. Pour juger de la tolérance à l'atropine, l'auteur se base sur le pouls ; si deux heures après l'administration du médicament, le pouls n'est pas revenu à la normale, il s'abstient d'augmenter la dose. L'auteur pense qu'il n'est pas toujours facile de déterminer la dose optima par laquelle les symptômes de la maladie sont le plus favorablement influencés. Chez les malades

1. Ehrenberg, Sur le traitement atropinique du P. P. E. (Méd. Avd. Läns-las Falun). *Hygiea*, Stockholm, 1932.

2. Kimberg, Traitement du Parkinsonisme post-encéphalitique par l'atropine à haute dose. *Nord Méd.*, Tidskr., 1933.

3. Hagström Olaf, *Sv. Läkartidn*, 1934.

âgés et particulièrement les artério-scléreux, apparaissent souvent, au cours d'une rapide augmentation de l'atropine, des hallucinations et des délires. Mais si ces manifestations ont un aspect alarmant, elles ne nécessitent jamais l'interruption de la cure. D'autre part les malades doivent prendre régulièrement leur atropine, sinon un syndrome de privation apparaît, qui ressemble beaucoup au syndrome d'intoxication. Enfin une tare organique du côté du cœur ou des reins ne constitue pas de contre-indication. Dans l'ensemble, les résultats du traitement sont les mêmes que ceux obtenus par Røemer. La sialorrhée, l'hyperhydrose, les douleurs fréquentes disparaissent régulièrement et jusqu'à la pseudopathie d'Economo, qui est influencée même par des doses faibles. Le symptôme le plus persistant est la trémulation, qui parfois existe, alors que tous les autres symptômes ont disparu. On ne réussissait pas alors, malgré une augmentation progressive, à freiner cette trémulation ; et l'auteur a observé que dans un rapide accroissement de la dose d'atropine, la trémulation déjà disparue, était apparue de nouveau.

Dans l'ensemble, les résultats s'approchent de ceux de Røemer :

1/3 des malades sont devenus capables de travailler ;

5 de ces malades avaient été traités par le traitement d'Economo par injections intra-veineuses d'iodure de sodium sans résultat ; de même l'inoculation de la fièvre récurrente n'a donné aucune amélioration.

En Pologne, Teppe Stanislaw (1) a obtenu de bons résultats par l'atropine avec une dose optima comprise entre 10 et 135 milligrammes par jour. D'après l'auteur, ce serait Nonné de Hambourg qui aurait commencé le traitement à l'atropine, qui, d'ailleurs, est employé depuis 30 ans. Teppe pense que l'hyoscine devrait agir car c'est un médicament du même type que l'atropine.

En Hollande, Vos (2) publie un cas d'un parkinsonien très amélioré par une dose de 12 milligrammes d'atropine par jour.

Augustijn A.H.P. (3) a traité un cas de parkinsonisme post-encéphalitique; tous les symptômes ont disparu. L'auteur, pour combattre la sécheresse de la bouche, a employé la pilocarpine à la dose de 10 milligrammes, sans observer de retentissement sur la motricité.

En Suisse, Lisak (4) a observé, chez 16 malades traités, 9 guérisons fonctionnelles complètes, les autres malades présentant des troubles du caractère sont restés à l'asile.

En Italie, Cristini-Renato (5) ont 4 améliorations cliniques sur 4 malades traités par l'atropine.

1. Teppe Stanislaw, Traitement des symptômes parkinsoniens. post-encéphalitiques par l'atropine à hautes doses (*Polska Gaz. lek.*, 1933).

2. Vos, Traitement de la maladie de Parkinson par l'atropine à hautes doses. *Nederland Tijdsch.*, 19 novembre 1932.

3. Augustijn A. H. P., *Ned. Tijdsch. Geneesk.*, 1933, Hollande.

4. Lisak, Traitement par l'atropine du parkinsonisme post-encéphalitique. *Schweiz méd. Woschr.*, 1933. II. 672. 674.

5. Cristini-Renato, *Rivista neurologica*, t. 6, 1933.

En France, Marinesco et Façon (1) décrivent la méthode de Rœmer et les bons résultats qu'ils en ont obtenu dans la rigidité, le tremblement et même les spasmes de torsion. Cette méthode ne va pas sans quelques phénomènes d'intolérance : diarrhée, qui cède à l'administration de pepsine et d'acide chorhydrique, sécheresse de la bouche qui s'améliore à la longue, les troubles de la vue qui régressent ou sont corrigés par des verres. On note parfois l'apparition de troubles mentaux à type dépressif avec idées de persécution qui rétrocèdent dès qu'on diminue les doses.

L'amaigrissement est fréquent ; il est dû à deux causes, à l'anorexie atropinique, à la modification du métabolisme basal dans le sens hypersympathicotonique. Marinesco conseille, dans ce cas, l'association d'insuline, qui d'après Froment (2) aurait une indication spéciale dans le parkinsonisme.

Puis Marinesco, après une étude de l'action pharmacodynamique de l'atropine dans le parkinsonisme, conclut : « la méthode de Rœmer a une base expérimentale ; et constitue actuellement la meilleure méthode de traitement ».

Au bas de cette publication, il est une petite note rappelant qu'au Congrès de Neurologie roumaine de 1932, M. Bagdasar a rapporté les bons résultats qu'il

1. Marinesco et Façon, C. R. Académie de Médecine, 4 avril 1933.

2. Froment, *Revue Neurologique*, 1930, p. 382.

a obtenus chez 12 malades post-encéphalitiques par cette méthode.

A Lille, MM. Duthoit et Sence (1) communiquent dans trois observations détaillées, les résultats obtenus dans le traitement des troubles post-encéphalitiques par l'atropine à haute dose.

Dans le premier cas remontant à 5 ans, une amélioration considérable a été obtenue après 45 jours de traitement. Le second cas, datant de 18 mois, a été un éclatant succès avec guérison complète après 30 jours de traitement. Le troisième malade, parkinsonien depuis 13 ans, grabataire complètement immobilisé, ne pouvant manger seul, se lève et se suffit à lui-même après 40 jours de traitement.

Les auteurs confirment entièrement les résultats obtenus par les précédents expérimentateurs. Ils soulignent simplement le fait que les doses d'entretien sont des doses fortes de 12 à 25 mgr. par jour, dans les trois cas envisagés. Ils estiment que la méthode vaut d'être largement diffusée, en raison de l'amélioration inespérée, parfois même de la rémission complète, qu'elle apporte aux parkinsoniens.

Radovici et Schachter (2) emploient une solution de 0 gr. 10 ou 0 gr. 20 de sulfate d'atropine pour 150 grammes d'eau, qu'ils donnent par petites cui-

1. Duthoit et Sence, Trait. états parkinsoniens par atropine à hautes doses. Hôpitaux de Lille. Avril 1934.

2. Radovici et Schachter, Traitement atropinique des états parkinsoniens. *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 30 nov. 1933.

lerées, au maximum 6 par jour de la solution à 0,1 pour 150 ; et utilisent en outre l'hyoscine. Les auteurs critiquent l'usage des doses supérieures à 20 mgr. *pro die*. Ils citent une bibliographie copieuse, et rappellent que Roemer a traité plus de 300 malades.

Les résultats obtenus sont toujours favorables avec une dose de 1 à 4 mgr. que ces auteurs considèrent comme optima.

A Limoges (1), on trouve une publication du Dr Bauer où celui-ci a attiré l'attention sur cette nouvelle méthode de thérapeutique et les résultats thérapeutiques inespérés qu'elle procure.

Si nous n'insistons pas plus sur cette publication, c'est que la plupart des observations ci-contre nous ont été communiquées par le Dr Bauer.

Voici maintenant les observations notées par MM. les Drs E. Bauer et Calmette, médecins-chefs de l'Asile de Naugeat, ainsi que nos observations personnelles que nous recueillîmes à l'asile d'incurables de Limoges, où le médecin-chef M. le Dr Basset avait bien voulu nous permettre de venir traiter des parkinsoniens.

Ces observations, nous les classerons en trois catégories :

1° La première : où les malades ont récupéré une capacité de travail entière.

2° Une deuxième : où l'amélioration a été partielle

1. Dr Bauer et Marquet, *Gazette médicale Limousine*, juin 1934.

3^o Une troisième, enfin, où les progrès ont été faibles ou nuls.

1^o Malades guéris.

OBSERVATION N^o 1.

(Observation du Dr Bauer.)

M^{me} S. R..., âgée de 46 ans, cultivatrice. Encéphalite épidémique en 1920, avec épisode léthargique. Guérison apparente. Depuis 1924, syndrome parkinsonien, se développant très lentement avec rigidité, tremblement, faciès figé ; bradykinésie, bradypsychie, hyperémotivité, dépression affective avec idées-obsessions de suicide. L'entourage familial frappé surtout par le changement de comportement psychique et par la diminution de l'activité accuse la malade de paresse. Ce n'est qu'au bout de deux ans qu'on se décide à soigner la malade, qui présente alors une rigidité parkinsonienne très nette ; avec en outre des crises oculogyres et des paroxysmes d'agitation psychique avec idées de suicide. Les médications instituées sont : la génoscopolamine prise d'une façon très méthodique par la malade pendant plusieurs années, l'urotropine, l'arsylène, etc...

En 1932, la famille nous écrit pour nous demander d'instituer un traitement à l'atropine. En raison de l'éloignement (la malade habite l'Alsace) ce traitement est confié à un collègue alsacien. La dose de 5 milligrammes n'est pas dépassée. La malade ressent une amélioration

sensible dès le début du traitement, amélioration dont nous pouvons nous rendre compte en août 1932 : rigidité complètement disparue, tremblement insignifiant, la malade est gaie, active, et se plaint tout au plus d'une certaine obnubilation intellectuelle, elle éprouve de la peine à rassembler ses souvenirs.

Au début de 1934, elle se laisse déterminer à arrêter son traitement : une parente lui a dit que l'atropine est un poison violent. Rechute immédiate, et c'est dans un état lamentable que nous revoyons la malade en mai 1934. Raideur très prononcée, tremblement généralisé, dépression profonde, crises de désespoir. Nous reprenons le traitement, cette fois-ci le résultat est encore immédiat. Nous revoyons la malade le 26 août 1934, elle n'a plus de raideur, le tremblement persiste à un degré modéré, l'activité est normale, l'amélioration psychique est sensible mais la malade se plaint de ses obsessions de suicide qui sont très pénibles et de sa lenteur psychique.

OBSERVATION N° 2.

M. F. L..., âgé de 34 ans ; malade traité par le Dr Bauer.

Antécédents collatéraux : 3 sœurs en bonne santé.

En 1919, épisode fébrile avec léthargie, phase de délire onirique, diplopie. Durée : 6 semaines. Température jusqu'à 40°. Guérison apparente jusqu'en 1928. A cette époque on note l'apparition d'un syndrome parkinsonien avec rigidité, tremblement et crises oculogyres particulièrement fréquentes ; jusqu'à 2-3 crises tous les jours.

On emploie tout d'abord les traitements classiques ;

génoscopamine, gardénal, urotropine, salicylate de soude, sans effet appréciable.

Le malade vient consulter en février 1933. C'est alors déjà un sujet infirme, la raideur est généralisée, le tremblement à grosses oscillations est prononcé, le faciès est figé, l'attitude soudée, la démarche à petits pas. La voix est caractéristique, sans tonalité, précipitée. Le malade se plaint de salivation, et plus particulièrement de ses crises oculaires extrêmement pénibles.

Le traitement à l'atropine est immédiatement institué ; combiné avec de petites doses de gardénal et avec de l'uroformine donnés par périodes alternatives. Le résultat est remarquable dès que le malade est à 3-4 milligrammes. La rigidité diminue, le tremblement également, les crises oculaires sont plus espacées. Progressivement nous montons jusqu'à 40 gouttes (10 mgr.) ; la rigidité fait place à une souplesse complète. Dès lors le malade est examiné tous les mois environ. Il travailla tout l'été aux champs, et le 1^{er} novembre 1933 il se place comme domestique de ferme, dans un département voisin. Il suit méthodiquement son traitement et se porte toujours bien, ses crises oculaires sont devenues très rares et très légères.

OBSERVATION N° 3 (personnelle).

(Recueillie à l'asile d'incurables de Limoges.)

M. Gi..., 33 ans, cultivateur.

Pas d'antécédents notables, héréditaires ou collatéraux.

Le malade a été atteint d'encéphalite en 1919 ; avec épisode léthargique qui a duré 40 jours.

Forme algo-myoclonique avec en même temps baisse considérable de l'acuité visuelle. Puis guérison:

Depuis 1919, travaille difficilement : raideur, contracture, fatigabilité, douleurs continuelles dans les membres.

Le malade se marie en 1922, a deux enfants en 1924 et 1928.

En 1929 a commencé à ressentir une rigidité envahissante de plus en plus accentuée. Rigidité d'ailleurs discontinue et qui rétrocédait pendant des périodes de 8-10 jours.

En 1930 le malade rentre à l'asile d'incurables du Séminaire, dont il n'est pas ressorti jusqu'à son amélioration par la cure d'atropine.

A l'examen : Faciès figé, hébété, mais il n'y a pas d'enduit sébacé, la parole est lente ; la salivation peu abondante.

Le tremblement très accentué est particulièrement net aux membres supérieurs où il est de grande amplitude ; aux membres inférieurs où il se manifeste par des mouvements de pédale.

La démarche est nettement parkinsonienne, sans mouvements associés automatiques. La rigidité est des plus accentuées, plus accusée à droite qu'à gauche.

Les douleurs musculaires sont plus accusées à gauche qu'à droite.

Les réflexes tendineux sont atténués ; pas de signe de Babinski.

Le malade a été traité par la scopolamine sans résultat.

M. Gi... en a ressenti un bon effet qui n'a duré qu'une huitaine de jours.

On commence le traitement par l'atropine le 4 septembre 1934.

Le 6 septembre 1934, le malade déclare être mieux ; plus libre de ses mouvements, aurait travaillé avec plus de facilité ; traitement bien supporté, pas de tachycardie. La bouche est déjà sèche.

7 septembre 1934. Se sent un peu moins bien que la veille.

10 septembre 1934. Se sent infiniment mieux, bien-être musculaire, balaye, travaille facilement sans fatigue aucune. Ne ressent plus aucune douleur.

Le tremblement est atténué, la rigidité commence à s'effacer.

11 septembre 1934. Le bien-être persiste. La rigidité est très atténuée ; les réflexes sont un peu vifs.

Traitement bien supporté ; pas de tachycardie, la sécheresse de la bouche est déjà accentuée.

24 septembre 1934. Arrêt de l'amélioration, aucun fait nouveau, mais maintien des gains acquis.

On peut noter des phénomènes d'intolérance.

Diarrhée, vomissements, légère tachycardie. On stabilise la dose.

29 septembre 1934. Légers progrès, a pu travailler à casser du bois pendant un après-midi, sans trop de fatigue.

Les phénomènes d'intolérance ayant disparu, on reprend la progression.

2 octobre 1934. L'état général est excellent : pas d'intolérance, sauf des troubles de l'accommodation à la vision rapprochée : nous avertissons le malade du caractère définitif de ce trouble.

La démarche est souple ; il y a balancement du bras droit mais non du gauche. Ce malade court au commandement, s'arrête de même ; le demi-tour est exécuté normalement.

Plus d'attitude parkinsonienne ; mais on se rend compte qu'il a été un post-encéphalitique à sa bradykinésie, à son faciès figé.

L'hypertonie est encore perceptible à gauche ; le membre supérieur droit est normal.

Le malade sort, balaye, jardine ; aide au chauffage, etc.

20 octobre 1934. Attitude à peu près normale. Nous disons au malade qu'on peut le considérer comme sortant de l'asile d'incurables ; pour plus de sûreté il serait préférable, avant d'entreprendre toute démarche, qu'il allât mener la vie de cultivateur pendant une huitaine chez son beau-frère.

Nous recevons une lettre datée du 15 novembre 1934, où le malade se déclare enchanté du résultat : il est allé passer 8 jours à la campagne chez son beau-frère : il a entrepris les travaux les plus fatigants, a coupé des hêtres de 60 centimètres de diamètre, dit-il, sans fatigue.

Le 25, le Dr Bauer nous envoie son observation complétée par lui-même.

Les réflexes sont vifs, tremblement assez menu, caractéristique : 5 à 6 oscillations par seconde ; tremblement léger de la langue.

La rigidité a complètement disparu.

La dose d'entretien est momentanément fixée à 10 milligrammes par jour ; il est probable qu'on pourra la réduire.

Le traitement a été parfaitement supporté ; on ne peut

noter qu'une sécheresse de la bouche et des troubles de la vision rapprochée ; il y a une légère diminution de poids.

En résumé : action des plus nettes ; mais sur un malade à psychisme intact, qui a voulu sortir de l'asile et nous a aidé puissamment.

2° Malades partiellement améliorés.

OBSERVATION N° 4.

(Observation du Dr Bauer.)

M^{lle} Louise B..., a eu l'encéphalite épidémique à l'âge de 5 ans ; elle entre à l'âge de 17 ans, à l'asile de Naugeat, dans le service du Dr Bauer, le 11 mars 1933. Son état à l'entrée est lamentable : syndrome de parkinsonisme très avancé, la rigidité est très accusée, le tremblement généralisé ; la salivation abondante, la bradypsychie prononcée.

B. W. négatif. Il s'agit d'une grabataire, la malade est au lit, contractée, pouvant à peine marcher et il fallait l'alimenter à la cuillère.

Un premier traitement au sulfate d'atropine institué en 1933 ne fut pas poussé au delà de 5 milligrammes ; le résultat fut très incomplet en ce qui concerne la rigidité, mais la malade put se lever.

Un nouveau traitement fut commencé en 1934, poussé progressivement jusqu'à 60 gouttes (15 mgr.) où il fut stabilisé.

La malade désormais se lève seule, marche facilement, s'habille et s'alimente seule sans difficulté, fait son lit et

aide à la vaisselle. Son état mental s'est amélioré ; la malade est gaie, souriante, très contente du résultat. Mais il persiste des phénomènes impulsifs sur lesquels le traitement n'a eu aucun effet. Encore récemment elle a mordu deux malades.

Le traitement a été parfaitement supporté, aucun trouble digestif, ni cardio-vasculaire, oculaire ou phénomène dépressif. Tout récemment la malade a eu un phlegmon dentaire en septembre et octobre 1934, sans interruption du traitement et sans accident.

A l'examen (17 octobre 1934) on se trouve en présence d'une malade un peu amaigrie, mais souriante et gaie. Tremblement : nul aux membres supérieurs, mais des plus nets aux membres inférieurs. Attitude un peu penchée en avant.

La démarche est souple, quoique participant un peu de la démarche parkinsonienne, mais la malade court, s'arrête, fait demi-tour au commandement et rapidement.

La salivation est tarie ; il n'y a plus d'enduit sébacé sur la face.

L'examen de l'*appareil moteur* montre la disparition complète de l'hypertonie : les membres supérieurs et inférieurs sont absolument souples.

Les réflexes tendineux sont uniformément vifs, polycinétiques, le cutané plantaire indifférent.

Il n'y a aucun trouble subjectif ou objectif. La brady-*psychie* a complètement disparue.

L'examen des *yeux* montre une mydriase légère, mais fixée ; les pupilles ne réagissent plus à la lumière ; pas de troubles de l'accommodation.

En résumé : l'action de l'atropine a fait complètement disparaître la rigidité ainsi que la bradypsychie ; mais elle n'a eu aucune action sur le tremblement ; au contraire il semble dans ce cas que le tremblement ait été amplifié par le traitement.

OBSERVATION N° 5.

(Malade du Dr Bauer.)

M^{lle} R..., entrée à l'asile de Naugeat le 17 octobre 1933, à l'âge de 27 ans, pour parkinsonisme post-encéphalitique et crises d'agitation. Elle est incapable de marcher, est transportée sur brancard. L'état de contracture des membres, avec tremblement, est très accusé ; elle est incapable de manger seule. En outre, elle présente des crises d'agitation au cours desquelles elle pousse des cris et des gémissements.

La méthode de Roemer est instituée et l'atropine poussée jusqu'à 10 milligrammes. Cette thérapeutique permet à la malade de se lever seule pour aller à la garde-robe ; de manger seule. Cette malade est décédée le 26 juin d'une affection intercurrente (broncho-pneumonie).

OBSERVATION N° 6.

(Malade du Dr Bauer.)

M^{me} Che..., femme Gr..., âgée de 36 ans, internée le 19 mai 1933 parce qu'elle voulait mettre le feu à sa maison qui, dit-elle, la rendait malade. Malade lucide et consciente mais récriminant contre sa famille et plus particulièrement

contre son mari et sa belle-mère. De plus, les signes moteurs d'un parkinsonisme étaient des plus nets : rigidité très prononcée, notamment à gauche. Faciès figé. Tremblement à grandes oscillations, salivation très abondante. Il n'y a ni strabisme, ni nystagmus, ni crises oculogyres. Symptôme particulier : la malade présentait un tremblement à secousses latérales espacées du menton, et un mouvement automatique et rythmique de projection et de retrait de la langue ; et se plaignait de grandes difficultés de la déglutition.

Antécédents collatéraux : un enfant de 10 ans en bonne santé ; un deuxième, mort de méningite.

Antécédents personnels. Pas d'antécédents nets d'encéphalite, mais a eu un épisode fébrile étiqueté « grippe » en 1921.

Pas de signes de spécificité.

Le début du parkinsonisme remonte à 1926.

Le traitement par la méthode de Roemer est institué ; et poussé jusqu'à 90 gouttes par jour (22 mgr. 1/2).

Nous voyons la malade en octobre 1934 ; son attitude est un peu voûtée, rigide ; le faciès est figé ; il existe un tremblement du maxillaire inférieur, la langue est légèrement et continuellement protractée.

La démarche est lente, un peu rigide ; le demi-tour est plus lent que normalement et participe un peu de la raideur parkinsonienne ; la malade ne peut ou ne veut pas courir.

La force segmentaire est un peu affaiblie à droite.

L'examen de la motricité montre une hypertonie assez nette ; mais il n'y a plus de rigidité proprement dite

mais un état intermédiaire, « pâteux », de la musculature.

Le tremblement persiste mais n'apparaît qu'à l'effort généralisé, mais de moindre amplitude et plus rapide.

Les réflexes tendineux sont vifs, polycinétiques ; mais le cutané plantaire se fait en flexion.

Le traitement est bien supporté ; l'état général est bon ; il n'y a pas de signe d'intoxication, le pouls est au-dessous de 100 ; régulier, bien frappé ; il n'y a pas de troubles digestifs : nausées ou constipation ; les pupilles tout en semi-mydriase ; insensibles à la lumière : il y a un peu de trouble de l'accommodation.

En résumé : thérapeutique très bien supportée, dont l'action bienfaisante est nette ; et pourrait être meilleure : la malade ne veut pas « réagir », refuse d'aider au ménage (elle l'a cependant fait plusieurs fois).

OBSERVATION N° 7.

(Malade du D^r Bauer.)

M^{lle} Ni..., entrée en 1924, venant des hospices de Limoges avec sur son certificat d'entrée : aliénation mentale, agitation, cris, gémissements, refus d'aliments, tous signes successifs à une encéphalite remontant à 1920 avec léthargie de 4 jours.

A son entrée, la malade présente un état de parkinsonisme très accusé avec raideur, tremblement, crises oculogyres. On peut noter une hémiparésie gauche nette. En outre, il existe des poussées hallucinatoires, auditives :

elle entend des hommes qui viennent la chercher ; on va la faire mourir ; et des hallucinations visuelles nocturnes d'ordinaire terrifiantes.

Les antécédents héréditaires sont assez chargés : son père est un alcoolique invétéré, sa mère également.

En 1934, le traitement par la méthode de Roemer est institué et est poussé jusqu'à une dose quotidienne d'atropine de 60 gouttes.

Au mois d'octobre 1934, la malade se présente avec une attitude assez nettement parkinsonienne, courbée en avant, le faciès figé, les yeux levés constamment.

La démarche est lente, scandée, la course est impossible, pas de mouvements associés, de balancement des bras à la marche, d'allongement réflexe des jambes quand on bascule la chaise.

Le tremblement persiste aux extrémités des membres supérieurs, à la mâchoire inférieure, aux muscles du plancher de la bouche.

Il n'y a plus de salivation, ni d'enduit séborrhéique de la face.

L'hypertonie persiste surtout au membre supérieur gauche où cependant il n'y a pas de signe de la roue dentée ; à droite, ce phénomène persiste mais effacé ; on perçoit une sensation d'accrochage qui disparaît dès qu'elle est amorcée. Par contre c'est le membre inférieur gauche qui est plus touché que son opposé : là, il y a rigidité simple, mais sans roue dentée.

L'hyperréflexie tendineuse est généralisée ; le Babinski indifférent.

Il y a une mydriase nette plus accentuée à gauche qu'à

droite sans réaction à la lumière. Le cœur est normal, le pouls régulier.

Il n'y a pas de bradypsychie proprement dite; les réponses sont rapides et correctes, mais il existe un état d'inattention : d'indifférence au milieu extérieur.

La malade est, disent les infirmières, plus calme, dort sans hypnotiques ; n'a plus, dit-elle, de ces hallucinations visuelles.

L'atropine a été bien supportée, cependant il y a eu quelques phénomènes d'intolérance : des vomissements ; on a cessé le traitement ; puis repris, il a été bien toléré ; toutefois la malade a, mais rarement, un vomissement isolé.

En résumé : l'action de l'atropine semble moins nette que dans les observations précédentes. Cependant l'examen du système moteur montre une régression très notable de l'hypertonie parkinsonienne et l'attitude de la malade pourrait avoir pour cause la bradykynésie persistante.

OBSERVATION N° 8.

(Malade du Dr Bauer.)

M^{lle} Renée Pi..., 27 ans, transférée à Naugeat en 1924. Les certificats des asiles de la Seine portent le diagnostic d'imbécillité ; d'arriération mentale ; de perversions instinctives, mensonges, vols fréquents. Malade incapable de faire un travail suivi et de se conduire convenablement au dehors.

A l'asile de Naugeat sa conduite est celle d'une débile. se montre très rapidement peu sociable et impulsive, se prend à tous moments de querelles avec d'autres malades, les frappe et les blesse quelquefois.

Cette malade riposte violemment lorsque le personnel lui fait une observation, et elle se montre parfois agressive. Dans les premiers mois de 1934 on voit apparaître un hémi-tremblement à droite, avec rigidité, faciès un peu figé et tremblement de la langue.

La malade raconte alors qu'elle a été atteinte d'encéphalite à l'âge de 14 ans, encéphalite qui a nécessité son hospitalisation à Beaujon pendant 6 semaines.

La malade est mise immédiatement à la cure atropinique ; le tremblement disparaît, la rigidité également ; aucune influence du traitement sur l'état mental. M^{lle} Pi... qui a pu travailler quelques semaines à la buanderie, a dû être réintégrée pour troubles du caractère et il faut de temps en temps la camisolier.

Le 20 octobre, nous trouvons la malade maintenue. L'examen complet montre une motricité absolument normale, sauf une légère hyperréflexie tendineuse. La malade court, marche, fait demi-tour, sans aucun signe de rigidité.

La bradypsychie a été également influencée.

Le traitement a été parfaitement supporté, la dose d'entretien est de 30 gouttes (7 mgr. 1/2).

OBSERVATION N° 9.

(Malade du Dr Bauer.)

Mlle Co..., entre à l'asile de Naugeat en 1922, pour troubles du caractère, instabilité, mythomanie, vagabondages successifs à une encéphalite.

Cette malade présente depuis 1926 un syndrome de Parkinson très prononcé avec rigidité et tremblement, un spasme de torsion très net à gauche. Le membre supérieur gauche présente un état de contracture avec flexion du coude, extension à angle droit du poignet, adduction du pouce et flexion des doigts. Ce spasme de torsion est compensé ; quand la malade court, lorsqu'elle pousse une chaise, qu'elle monte un escalier.

En outre, strabisme externe droit.

Impulsivité extrême, réactions brutales contre l'entourage, maltraite les malades qui sont à côté d'elle, en a blessé plusieurs ; en a même projeté une dans l'escalier.

En mai 1934 on institue une cure atropinique : la malade prétend aller mieux au bout de peu de temps, mais se plaint de troubles de la vue.

Actuellement l'hypertonie a été influencée à droite ; mais le spasme de torsion gauche a persisté, malgré une ascension à 23 milligrammes *pro die* ; dose d'ailleurs parfaitement supportée.

En résumé : amélioration du parkinsonisme, mais échec complet de la thérapeutique sur le spasme de torsion.

OBSERVATION N° 10 (personnelle.)

(Malade de l'asile d'incurables du Séminaire.)

M^{me} Jeanne B..., 35 ans, dont les antécédents héréditaires sont négatifs. Dans ses antécédents personnels, on retrouve la syphilis (contagion par le mari) ; en 1919, la malade a été atteinte d'encéphalite, avec léthargie pendant 8 jours et somnolence pendant 3 mois. Puis guérison complète jusqu'en 1928.

En 1928, apparaissent les premiers signes du parkinsonisme ; la malade doit abandonner tout travail, et fait immédiatement des démarches pour entrer à l'asile.

Jusqu'en 1930 son état reste à peu près stationnaire ; la malade s'occupe un peu, vaque au ménage, mais toujours lentement.

En 1931, apparition d'une raideur progressive rapidement envahissante ; plus intense aux membres inférieurs, surtout à gauche. La malade fait des chutes fréquentes.

En 1932, la raideur a envahi tout le corps, et, dès 1933, la malade est à peu près grabataire ; elle est une assistée de tous les instants.

A l'examen, faciès figé, séborrhéique, salivation intense. Le tremblement est des plus nets aux extrémités.

La malade ne peut se lever seule de son fauteuil ; et peut faire quelques pas ; mais avec une attitude soudée et une antépulsion très prononcée.

La rigidité est extrêmement accusée ; les membres sont quasi soudés ; et il faut employer presque la force pour vaincre cette hypertonie.

Les réflexes sont masqués par la rigidité : léger tressaument du quadriceps à la percussion du tendon rotulien.

L'examen oculaire montre que les pupilles réagissent mal à la lumière.

Le 4 septembre 1934 on commence une cure selon la méthode de Roemer.

Le 5, sueurs, mais pas de tachycardie.

Le 6, la malade se plaint de régurgitations aqueuses et de douleurs dans les jambes. Elle insiste pour qu'on maintienne la progression.

Le 7, la dose est mieux supportée, quoique la malade se plaigne de coliques ; la salivation est moindre. M^{me} B. se sent un peu mieux ; mais l'examen ne décèle aucune amélioration.

Le 10, la malade remarque une sensation de bien-être ; se lève seule de son fauteuil, ce qui ne lui a pas été possible depuis fin 1932, mais coliques et troubles de la vision rapprochée ; pas de tachycardie.

Le 11, se sent mieux, la démarche se fait avec moins d'antépulsion, mais la rigidité musculaire est toujours aussi nette à l'examen.

Pas de tachycardie, mais pesanteur gastrique après les repas.

Le 19. Se sent très bien ; pour la première fois depuis 3 ans a pu se lever et s'habiller seule ; la démarche est encore rigide ; mais il n'y a plus d'antépulsion.

24 septembre 1934. Arrêt de la progression depuis environ 3-4 jours : signes d'intolérance ; régurgitations aqueuses, surtout le matin ; on stabilise à 3 fois 8 gouttes par jour.

Le 29 septembre 1934. Bon état général, persistance des gains acquis ; la malade déclare avoir pu sauter à la corde dans le courant de la semaine et insiste pour le faire devant nous ; ce qu'elle exécute d'ailleurs avec une raideur évidente et un équilibre des plus précaire.

On note encore un état nauséux et de la constipation. Aussi décidons-nous de maintenir la stabilisation.

Le 12 octobre 1934, l'hypertonie persiste surtout aux membres supérieurs, mais grosse amélioration de la motilité : la malade fait sa toilette seule, s'habille seule, mange seule, elle aide un peu au ménage ; on lui confie la vaisselle, elle fait un peu de gymnastique. Enfin, pour la première fois depuis 4 ans, la malade peut sortir en ville ; évidemment elle est accompagnée.

La bradypsychie a été influencée ; la malade est gaie, presque euphorique ; répond mieux, plus correctement. Encore quelques régurgitations glaireuses.

Le 20, nous revenons pour quelques jours à Limoges. Nous trouvons alors la malade fatiguée ; démarche lasse avec réapparition de l'antépulsion. Le matin même elle a eu un vertige et a fait une chute en arrière, sans perte de connaissance. On arrête immédiatement la progression.

Depuis, nous avons quitté Limoges, nous avons reçu une ou deux lettres de la malade où elle nous fait part de son mieux-être moteur, mais aussi de gros troubles digestifs.

Le 25 novembre, nous recevons son observation complétée par le Dr Bauër :

Une diminution notable de la rigidité a été obtenue, mais

encore incomplète ; le tremblement paraît atténué ; l'état général est bon. Mais la malade se plaint de brûlures d'estomac et d'un état nauséeux ; la dose actuelle est de 42 gouttes par jour ; on progressera à nouveau, mais après un certain temps, et prudemment.

En résumé : grosse amélioration de l'état parkinsonien et de la bradypsychie ; mais le traitement est mal supporté ; difficilement réglable. Quant à la spécificité, nous n'avons pas osé la traiter en même temps ; nous essaierons plus tard lorsque la dose d'entretien aura été établie et bien supportée.

Là, encore, excellente influence du psychisme d'une malade qui veut recouvrer une certaine motilité.

OBSERVATION N° 11 (Personnelle.)

(Malade de l'asile d'incurables.)

M. Jean R..., 44 ans, cultivateur ; malade maussade, très bradypsychique ; semi-mutisme ; tout ce qu'on peut en tirer, c'est que son parkinsonisme a débuté il y a 14 ans.

A l'examen, malade courbé en deux, la rigidité est évidente, très marquée ; le faciès figé, sans enduit sébacé ; salivation extrêmement abondante. La parole est lente, bredouillée, sourde, voilée.

Le traitement est commencé le 4 septembre 1934.

Le 5, sueurs et salivation abondantes ; le malade dit aller mieux, sans rien de notable à l'examen.

Le 6, rien de nouveau, pas de signe d'intolérance.

Le 7, se tient beaucoup plus droit ; salue d'un geste presque normal ; se sent plus libre de ses mouvements. L'hypertonie semble diminuée.

Le 10, a mangé seul pour la première fois *depuis 6 ans*.

Le 11, se sent mieux, mange seul, peut prendre quelques soins de toilette et aller seul à la garde-robe ; démarche plus souple.

A l'examen, l'hypertonie est moins prononcée mais encore nette ; les réflexes vifs.

La salivation est moindre, pas de tachycardie, mais quelques coliques.

Le 24, arrêt de l'amélioration et phénomènes d'intolérance, vomissements, diarrhée.

Les troubles du caractère se manifestent avec plus de vigueur : refus d'aliments, refus de soins.

Le 29, maintien des gains acquis, sans amélioration.

Troubles du caractère évidents : frappe des malades, refus d'aliments, refus de soins.

Le 12 octobre : amaigrissement notable ; les gains acquis persistent, mais plus d'amélioration ; le malade se bute, ne veut pas bouger, reste au lit, refuse les soins, les aliments.

Le 20 octobre. Plus d'amélioration. Il ne semble pas que l'on puisse espérer de nouveaux gains ; de plus le malade a frappé violemment un de ses voisins ; enfin son amaigrissement devient inquiétant. Nous décidons alors de stabiliser la dose à 3 fois 8 gouttes par jour ; dose qui lui permet de manger seul, de s'habiller seul ; bref une certaine indépendance.

Le 25 novembre 1934. Nous recevons son observation

complète par le Dr Bauer : l'état général est satisfaisant , le malade peut manger et s'habiller seul ; l'état psychique est toujours aussi mauvais.

En résumé : résultats très incomplets ; mais ce demi échec est dû, tout d'abord aux troubles psychiques, ensuite à un amaigrissement qui a forcé à arrêter toute tentative de progression de la thérapeutique.

OBSERVATION N° 12 (Personnelle).

(Malade traité à Auxerre.)

M. Maurice L..., 47 ans, a eu l'encéphalite en 1920, à forme algomyoclonique et léthargie pendant 3 semaines.

En 1924, début du parkinsonisme, pas de tremblement, rigidité des membres, douleurs musculaires assez vives.

Pour lutter contre cet état parkinsonien, le malade a pris successivement :

Scopolamine ;
Datura ;
Citosal ;
Harmine ;
Phlogetan ;
Hyosciamine ;
Urotropine ;
Salycilate de soude,
Genatropine ;
Atropine par voie intraveineuse.

Le tout sans résultat. En outre, le malade présente une instabilité thermique, la température oscille entre 38, le matin, et 39, le soir.

Le 27 octobre 1934, à l'examen : tremblement très accentué de très grande amplitude, faciès figé ; rigidité parkinsonienne, évidente, avec signe de la roue dentée.

Nous demandons au malade de faire rechercher son pH urinaire : urines de la journée et de la nuit ; le résultat est identique : pH urinaire, 6.

28. Début du traitement.

30. Malade amélioré, marche mieux, a pu quitter son fauteuil seul pour la première fois depuis 6 ans.

Les douleurs musculaires ont disparues.

La rigidité est déjà diminuée.

Le 31. Assez fatigué, persistance des gains acquis.

Le 10 novembre, a pu manger seul ; l'hypertonie a presque complètement disparue ; le tremblement n'a pas été influencé.

Le 13 novembre, le malade arrête de son propre chef la prise de midi (6 gouttes), le soir il ne peut plus manger seul.

Le 14, on recommence à faire reprendre progressivement la dose atteinte précédemment.

Le 17. L'hypertonie a complètement disparue ; le malade marche mieux ; se tient plus droit ; peut à la rigueur manger seul. Le signe prépondérant est le tremblement qui, immuable, masque les gains acquis. Devant la disparition de l'hypertonie, nous demandons de nouveaux examens du pH urinaire (urines du jour et de la nuit), pH urinaire = 6.

Le 25. Tremblement toujours violent.

Il faut noter un fait nouveau : la température tend à s'abaisser : 37,8 le matin et 38,4 le soir depuis quelques jours.

En résumé : action de l'atropine très nette sur l'hypertonie ; mais sans influence encore sur le tremblement.

Mais le malade déclare ressentir un bien-être qu'il n'avait jamais ressenti auparavant.

La tentative de vérification de la publication de Regelsberge est demeurée négative.

3° Cas négatifs.

OBSERVATION N° 13.

(Malade du Dr Calmette.)

M. Henri Cha..., âgé de 23 ans ; entré le 3 janvier 1925 pour troubles du caractère consécutifs à une encéphalite survenue en 1924.

Le parkinsonisme apparaît en 1929, rapidement évolutif, et rend le malade complètement grabataire au début de 1934.

On institue le traitement par l'atropine, au mois d'août 1934 ; traitement stabilisé à 30 gouttes par jour.

En octobre 1934, l'aspect général est bon ; mais le malade est grabataire ; couché en chien de fusil ; agité d'un tremblement très vif aux membres supérieurs ; le faciès est fixé, pas de salivation. Il ne semble pas y avoir de bradypsychie.

A l'examen, l'hypertonie est très nette ; les membres sont rigides ; signe de la roue dentée évident ; on peut noter une atrophie de la jambe droite. (mollet). La démarche est très pénible, lente, difficile et quasi impossible ; elle est un peu analogue à celle d'une maladie de Little.

Les réflexes sont vifs, polycinétiques ; mais n'y a pas de signe de Babinski.

Aucun signe d'intolérance ; pas de troubles cardiaques, oculaires, digestifs ou urinaires.

En résumé : échec complet de la thérapeutique par l'atropine.

OBSERVATION N° 14.

(Malade du Dr Calmette.)

M. Alexandre P..., atteint d'encéphalite en 1922 ; entrée le 9 janvier 1925. Le malade est parkinsonien depuis 8 ans ; grabataire depuis 3 ans, il ne peut plus s'alimenter seul, ni boire, ni marcher si ce n'est complètement plié en deux. Sialhorrée abondante, faciès figé et séborrhéique.

Le malade est mis au traitement au mois de septembre, et prend une dose quotidienne de 40 gouttes : ou 10 milligrammes.

En octobre 1934, il s'agit d'un parkinsonisme évident ; le malade est couché, le faciès figé, cireux, le tremblement des membres supérieurs et du maxillaire sont patents. Il n'y a plus de sialhorrée.

La démarche est possible et le malade peut faire quelques pas ; le demi-tour est effectué avec lenteur. Mais le malade peut s'alimenter et surtout boire seul.

La bradypsychie est des plus nettes.

La rigidité est très marquée ; évidente même dès qu'on regarde le malade se mouvoir.

Les réflexes sont très vifs, mais le cutané plantaire se fait en flexion.

Il y aurait des gains, très peu accentués ; le malade peut s'alimenter seul, aller à la garde-robe.

Mais le Dr Calmette nous dit que cet état est intermittent et que, pendant des périodes de 8-10 jours, le malade retombe dans un parkinsonisme égal sinon pire à son état antérieur.

On peut donc ranger cette observation parmi les cas d'échec de la méthode de Rømer.

Innocuité de l'atropine chez les parkinsoniens.

On voit donc par ces quelques observations l'action remarquable de l'atropine, mais aussi les doses énormes qu'il est nécessaire d'employer. Cependant son innocuité est à peu près absolue. D'après les publications étrangères, nous arrivons au chiffre de 418 malades traités, au minimum ; parmi ces nombreuses observations, il n'y a qu'un seul cas de décès dont on peut rendre responsable l'atropine : il s'agit « d'un malade qui a présenté une hémorragie intestinale grave sans lésion ulcéreuse » (1).

Pour nous il ne nous a semblé, à aucun moment, employer une thérapeutique vraiment dangereuse. Nous n'avons jamais observé d'accidents alarmants ; le plus grave a été un vertige avec chute, mais sans perte de connaissance. Cette innocuité peut être due, tout d'abord à la méthode de Roemer ; cette progression lente, surveillée de près, permet de déceler le moindre phénomène d'intolérance, et de stabiliser et même de diminuer provisoirement la dose. Cette

1. Roemer, Traitement du parkinsonisme post-encéphalitique. N° spécial (an.) de la *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 1933, p. 24.

explication ne serait valable que pour le début du traitement, où d'ailleurs, l'on observe le plus d'incidents ; plus tard, on pourrait penser à une véritable « mithridatisation », qui d'ailleurs n'est valable que si le malade prend une dose quotidienne. S'il s'arrête un jour, il ne peut reprendre la dose à laquelle il était accoutumé, et doit s'astreindre de nouveau à un traitement progressif. On peut trouver la preuve de cette accoutumance à la toxicité dans le fait que tel ou tel phénomène d'intolérance disparaît quand on stabilise la dose qui l'a provoqué, et cela dans les deux ou trois jours. Il ne reste plus qu'à persister encore quelques jours, par mesure de précaution, puis recommencer à augmenter les prises quotidiennes, quitte à stabiliser à nouveau à la moindre alerte. Une fois d'ailleurs le traitement définitivement établi, et la dose quotidienne déterminée, il ne se produit plus d'incidents.

Parmi les accidents en quelque sorte avertisseurs, que l'on peut observer, les plus fréquents sont les accidents d'ordre digestif.

C'est avant tout des digestions pénibles, un état nauséux, des régurgitations aqueuses à l'occasion des repas ; mais les vomissements alimentaires sont plutôt rares. La constipation est également fréquente, mais elle est aisément combattue par les laxatifs usuels ; la diarrhée peut être observée, due, selon Marinesco et Façon (1) à une insuffisance de la sécré-

1. Marinesco et Façon, *Académie de Médecine*, 4 avril 1933.

tion stomacale, justiciable d'un traitement par une solution d'acide chlorhydrique et de pepsine. Cette diarrhée est surtout un accident de progression et cède dès que l'on stabilise pendant quelques jours. L'alternation de diarrhée et de constipation est aussi fréquente.

La sécheresse de la bouche est constante et réalisée presque dès le début du traitement ; d'après Marinesco et Façon elle s'améliore à la longue, mais nous n'avons jamais observé cette sédation. Par contre les accidents cardio-vasculaires sont très rares, ce qui peut sembler paradoxal... Le pouls reste à peu près invariable. Cependant, au début, on peut observer une tachycardie modérée, et qui ne dépasse jamais 100. La T. A. ne varie pas ou guère. Le cœur régulier est normal à l'auscultation. La mydriase est tardive et se produit au-delà de la dose de 5 milligrammes *pro die* ; elle est souvent peu marquée, en demi-mydriase. Lorsqu'elle existe, elle est fixe : les pupilles ne réagissent plus à la lumière.

Assez fréquemment les muscles accommodateurs sont paralysés ; et là encore cette paralysie est définitive. Ce trouble gêne surtout la vision rapprochée et doit être corrigé par des verres convexes.

Quant au délire atropinique, nous ne l'avons jamais observé ; de même que les accidents, crises d'épilepsie, qui surviennent lorsqu'on diminue trop rapidement la dose, pour établir une dose d'entretien.

Le trouble de beaucoup le plus gênant, car il semble difficile d'y remédier, est l'amaigrissement.

Certes, son danger est à peu près nul, mais il force à stabiliser l'atropine pendant longtemps, et si cet amaigrissement persiste ou s'aggrave encore, on est contraint de diminuer les doses ; enfin même, dans certains cas, à sacrifier complètement l'avenir fonctionnel de ce parkinsonien. Le but ne peut plus être de faire reprendre un métier à ce malade, mais bien alors de lui permettre une petite indépendance : manger seul, s'habiller seul et faire quelques pas.

Pour Marinesco et Façon, cet amaigrissement est dû à deux causes : tout d'abord à l'anorexie atropinique, ensuite à la paralysie du vague déterminant secondairement un trouble du métabolisme basal, avec hypersympathicotonie. Pour ces auteurs, on pourrait y remédier par un traitement associant l'insuline et le sucre, l'insuline ayant pour Froment (1) une indication spéciale dans le Parkinson, car elle agirait sur la rigidité musculaire.

Les réactions personnelles jouent un rôle très important dans l'apparition de ces phénomènes d'intolérance. Certains malades ne sont nullement incommodés par le traitement, ne présentent aucun accident, même pendant une progression soutenue. D'autres, au contraire, présentent des phénomènes d'intolérance dès qu'on veut à nouveau augmenter la dose. On comprend dès lors aisément que la mise au point du traitement chez ces malades demande parfois des mois et une surveillance des plus attentives.

1. Froment, *Revue neurologique*, 1930, p. 382.

C'est pourquoi un tel traitement ne peut être mis en œuvre que dans un établissement public ou privé, tout au moins, pendant le premier mois pendant lequel on « tate » la susceptibilité du sujet. Ce n'est que dans certains cas, avec des malades dociles, peu éloignés, qu'on peut entreprendre un traitement à domicile et le mener à bonne fin.

Dans ces conditions, la méthode de Roemer constitue une méthode sûre, elle est, en outre, un traitement « économique » qui permet de déterminer au mieux, c'est-à-dire au taux le plus bas, la dose quotidienne.

Celle-ci une fois réglée, il semble que tout se passe comme si le parkinsonisme et l'atropine se neutralisaient réciproquement, ce qui, sans doute permet d'observer les grossesses menées à terme, les accouchements sans incident, l'allaitement normal et enfin les maladies graves ayant évolué vers la guérison (1). Nous pouvons en citer comme exemple le cas de Mlle B. qui a été atteinte d'un phlegmon dentaire assez grave, sans qu'aucun incident ait pu être noté.

Cette « neutralisation » réciproque a été prouvée expérimentalement, et c'est d'ailleurs la publication de Bremer, qui a incité Roemer à essayer un traitement du parkinsonisme par l'atropine à hautes doses. Bremer (2) rappelle que certaines catégories de malades réagissent différemment vis-à-vis de l'atro-

1. Roemer, *loc. cit.*

2. Bremer, *Deutsch Arch. für klin.*, 1925, p. 340.

pine et, en particulier, que les parkinsoniens montrent une hyposensibilité manifeste à la toxicité de cet alcaloïde et des produits scopolaminiques. Ces malades peuvent supporter des doses décuples de la normale sans présenter de signes d'intolérance. Puis il publie un certain nombre de protocoles d'expérimentation selon la méthode de Magnus. L'auteur fait réagir une constante composée de deux doses « isokinétiques » de pilocarpine et d'atropine sur un segment d'intestin animal. A cette constante, Bremer ajoute une variable : le sérum humain. Il a expérimenté sur 7 sérums de parkinsoniens : 2 ont complètement neutralisé l'atropine, les autres ont eu une action moins nette, mais cependant visible sur les graphiques inscrits par les mouvements du segment intestinal, surtout par comparaison avec les graphiques témoins obtenus avec du sérum normal. Les 2 sérums particulièrement actifs étaient ceux de deux parkinsoniens qui présentaient une « véritable soif d'atropine ».

Toutefois, Polkovnikova et Bouracevskij (1) ont prélevé du sérum à dix encéphalitiques chroniques et ont employé la même méthode d'expérimentation avec une extrême rigueur. Ils n'ont obtenu aucun résultat probant. « La tolérance indiscutable des parkinsoniens post-encéphalitiques vis-à-vis de l'atropine doit être expliquée tout autrement, ce qui pour le moment, n'est pas possible ».

1. Polkovnikova et Bouracevskij, Sur la tolérance à l'atropine des parkinsoniens. *Med. Biol. Zeitschrift*, 1928. Russie.

Quoiqu'il en soit, nous retiendrons de ces publications l'affirmation d'une résistance anormale des parkinsoniens à la toxicité de l'atropine, contrastant avec la non-accoutumance à l'action pharmacologique de ce médicament.

Action de l'atropine sur les symptômes parkinsoniens.

Le signe moteur le mieux influencé est la rigidité parkinsonienne ; dans les cas favorables, on la voit disparaître de jour en jour. Le phénomène de la roue dentée persiste le plus longtemps ; d'abord net, puis moins accusé, ce signe n'est alors plus représenté que par une sensation « d'accrochage », qui s'émousse de plus en plus, et qui disparaît enfin, après avoir constitué pendant parfois plusieurs semaines le dernier symptôme de la rigidité musculaire. Les membres deviennent souples et libres. Cette action est confirmée par l'examen chronaximétrique ; on sait « la loi de l'isochronisme du nerf moteur et du muscle, découverte par Lapicque sur les animaux à sang froid et que j'ai (1) retrouvée chez l'homme ». D'autre part, dans la normale, les muscles antérieurs et postérieurs ont une chronaxie dans la proportion de 1/2 (2). « Dans le parkinsonisme (3) il y a toujours diminution de ce rapport, qui souvent arrive à l'égalisation des chronaxies antérieures et postérieures. On peut

1, 2, 3. Bourguignon, Les syndromes chronaxiques et le rôle de la chronaxie dans le diagnostic des maladies nerveuses centrales et périphériques. *Presse médicale*, 3 octobre 1931.

donc dire que le syndrome chronaxique des lésions extra-pyramidales avec rigidité est la tendance à l'égalisation des chronaxies. »

Dans la publication de Marinesco et Façon (1), on retrouve le tableau suivant, obtenu par l'examen chronaxique d'un parkinsonien avant et après administration d'atropine :

	Avant atropine	Après atropine	Normal
Biceps point moteur.....	0,18	0,16	0,10 à 0,16
Triceps point moteur.....	0,18	0,28	0,20 à 0,36
Ext. commun point supérieur...	0,46	0,32	} 0,44 à 0,22
Nerf.....	0,32	0,41	
Musc. fléchis. commun point mot.	0,23	0,28	} 0,20 à 0,36
Nerf.....	0,41	0,36	

On voit donc que l'atropine tend à rétablir l'isochronisme des muscles et des nerfs, ainsi que le rapport normal 1/2 des chronaxies des muscles antérieurs et postérieurs.

En clinique, cette action remarquable se fait sentir dès le début ; les parkinsoniens ressentent un bien-être inconnu d'eux jusqu'alors et le premier effet de la cure atropinique est de faire disparaître cette sensation de « courbature », de douleur musculaire si spéciale à ces malades. De jour en jour, on enregistre des faits nouveaux : tel malade peut manger seul, tel autre se tient plus droit, le troisième ne présente plus de phénomènes d'antépulsion. Cependant malgré la

1. Marinesco et Façon, C. R. Académie de Médecine, 4 avril 1933.

disparition de la rigidité, un signe moteur subsiste encore pendant quelques temps : la bradykinésie, les malades se déplacent lentement, ont des mouvements paresseux.

« La scopolamine (1) fait disparaître les réflexes de posture, mais les sujets gardent une certaine lenteur d'exécution ». Quels seraient les facteurs propres de cette bradykinésie ? Tout d'abord la bradyphrénie, pour le Professeur Verger ; le déficit d'une fonction très générale du cerveau : la fonction automatique d'habitude pour Delmas Marsalet. « Nous avons retrouvé dans nos recherches sur les fonctions du noyau candé des états d'appauvrissement de l'activité motrice qui ne se reliait pas à un état d'hypertonie. » Enfin, Delmas Marsalet conclut : « la scopolamine donne une possibilité d'action temporaire qu'il faut mettre à profit. »

L'atropine donne une possibilité d'action continue ; la bradykinésie est, dès lors, réductible, et tel malade qui marche lentement, s'il reçoit l'ordre de courir, l'exécute avec facilité. C'est peut-être par la lutte contre la bradykinésie que se justifie le centre de rééducation créé par Roemer à Hirsau.

Le tremblement est le plus tenace des symptômes parkinsoniens ; parfois même influencé par des doses faibles d'atropine, il augmente d'intensité pour des quantités plus fortes. Toutefois, dans la règle, l'action de l'atropine diminue le tremblement et peut le supprimer ; mais il faut tenir compte des réactions individuelles.

1. Delmas-Marsallet, Les réflexes de posture élémentaires.

On pourrait trouver l'explication de ce fait dans la publication de Kiener A. Wilson (1) pour lequel la rigidité n'est que du « tremblement comprimé ».

Les spasmes de torsion, d'après les publications étrangères, seraient favorablement influencés par la cure d'atropine ; nous n'avons pu vérifier ce fait ; il est vrai que nous n'avons eu qu'un seul cas traité : Mlle C... ; l'examen de cette malade montre la diminution de l'hypertonie à droite ; à gauche, où siège le spasme, l'échec de la méthode de Rœmer a été complet.

L'atropine agit rapidement sur les crises oculogyres, qui s'espacent, diminuent d'intensité et, assez souvent, disparaissent complètement. Nous n'avons aucune expérience du traitement par l'atropine des mouvements post-encéphaliques. Radovici et Nicolesco (2) en décrivent les heureux effets. Ils ont essayé diverses thérapeutiques (sulfate de magnésium, atropine) sur des malades post-encéphaliques présentant divers mouvements involontaires : spasmes de torsion, choréo-athétose, tremblements, chorée de Dubini. Ils emploient 1 à 2 milligrammes d'atropine en injection sous-cutanée, et inscrivent sur des graphiques les mouvements involontaires de 10 en 10 minutes. Les auteurs présentent 5 observations et 45 graphiques : 5 fois ils ont obtenu l'arrêt des

1. Kiener, A. Wilson, Physiologie pathologique de la rigidité et du tremblement parkinsonien. *Revue neurologique*, 1921.

2. Radovici et Nicolesco, Action de l'atropine sur les mouvements involontaires de l'encéphalite épidémique, 29 janvier 1921.

mouvements involontaires une heure et demie après l'injection. « Nos connaissances sur l'action de l'atropine, sur le système nerveux, classiquement démontrée comme paralysante des terminaisons périphériques du parasymphatique, ne sont pas à bout de terme. En effet, tout porte à croire que l'atropine, alcaloïde isomère de la belladonine, hyoscine, duboisine, modifie le fonctionnement des centres nerveux ; comme preuve, on en peut citer le délire atropinique » (1). « On doit attribuer à l'atropine une influence sédative sur les centres toniques du névraxe, en particulier sur le mésocéphale et le striatum ». « L'action de l'atropine (2) est particulièrement remarquable par rapport aux autres drogues, les malades eux-mêmes se rendent compte de cet effet ».

Nous passerons plus rapidement sur l'action thérapeutique de l'atropine sur les signes accessoires du parkinsonisme. Il va sans dire que la séborrhée, la sialorrhée sont rapidement annihilées ; les douleurs musculaires s'effacent dans les premiers jours ; le sommeil est plus profond, meilleur. Nous voudrions cependant insister sur le remarquable effet de l'atropine sur la bradyphrénie. Rapidement on voit changer le regard de ces malades, qui devient plus direct, plus lumineux ; l'interrogatoire devient plus facile ; les réponses sont mieux formulées ; mais c'est surtout la rapidité de perception qui frappe. Ces malades répondent dès lors rapidement, clairement, éprouvent moins de peine à rassembler leur souvenir.

1, 2. Radovici et Nicolesco, *loc. cit.*

En résumé, peut-on porter un pronostic avant tout traitement? Il nous a semblé que l'on pouvait répondre par l'affirmative. La date d'apparition du parkinsonisme en est l'élément essentiel, et le but que l'on se propose doit être d'autant plus réduit que le syndrome est plus ancien. Un malade atteint depuis 4 ou 5 ans, doit pouvoir récupérer une capacité de travail plus ou moins complète; chez un malade parkinsonien depuis 10 ans et plus, on ne peut espérer qu'une amélioration réduite qui lui assure une certaine indépendance et lui permette de n'être plus un assisté de tous les instants. Les signes moteurs ont également une grande influence, et nous avons déjà insisté sur la difficulté, inconstante d'ailleurs, que l'on a à vaincre le tremblement.

Nous voudrions insister sur le facteur psychique. On ne peut rien sur les troubles du caractère, et ces malades dont le parkinsonisme est amélioré doivent cependant être maintenus dans un asile. En outre, nous avons vu que l'atropine, en réduisant la rigidité, ne donne qu'une possibilité d'activité; c'est le malade qui doit vaincre lui-même la bradykinésie, se mettre au travail et en réapprendre les automatismes; et au début, il doit « vouloir » son activité motrice. En outre, nous ne savons pas si ces malades peuvent récupérer la possibilité d'effectuer un travail compliqué; les trois malades « guéris » étaient des cultivateurs.

Action pharmacodynamique de l'atropine dans l'hypertonie parkinsonienne.

Ce qui frappe chez les parkinsoniens post-encéphaliques, c'est la fréquence des troubles végétatifs. Tous les métabolismes peuvent être atteints (1). Marcel Labbé (2) rappelle que l'encéphalite épidémique est, avec la syphilis (plus accessoirement la méningite cérébro-spinale) le principal facteur d'altération des différents centres végétatifs supérieurs de la région hypothalamiques. « Les parkinsoniens offrent un état de dérèglement de tous les centres végétatifs de l'encéphale qui s'explique par la localisation élective du virus encéphalitique. Parmi ces centres prend place vraisemblablement un centre régulateur du métabolisme de base. C'est ce qui permet de comprendre l'apparition de divers symptômes susceptibles de faire croire à l'existence d'une affection endocrinienne ». De même des manifestations plus banales du parkinsonisme : la sialhorrée, l'hyperhydrose, la bradycardie, les troubles respiratoires, l'exagération

1. Guillaïn et Mollaret, *Les séquelles de l'encéphalite épidémique*.

2. Marcel Labbé et Gilbert Dreyfus, L'élévation du métabolisme basal et les syndromes d'apparence basedowienne chez les parkinsoniens. *Presse Médicale*, 30 août 1933.

du réflexe oculo-cardiaque et de la tolérance aux hydrates de carbone sont hautement évocateurs de vagotonie.

Marinesco et Sager (1), qui ont étudié l'état du système végétatif au cours du parkinsonisme, par la méthode de Danielopolu, concluent que 90 % de ces malades sont des hypervagotoniques. Santenoise aboutit au même résultat. Mais Czepai, Ferraro, Asher et Castellani pensent qu'il est souvent difficile d'interpréter les résultats fournis par les méthodes d'exploration du système végétatif chez les parkinsoniens.

Il nous a semblé que l'on pouvait suivre les conclusions de Marinesco et Santenoise ; d'ailleurs de ce que les parkinsoniens soient des hypervagotoniques, il ne s'ensuit pas, *a priori*, que les paralysants du vague : atropine, scopolamine, hyoscine, soient justifiés dans le traitement de l'hypertonie musculaire, si ce n'est par leurs résultats.

A. Salmon (2) enregistre sur les stigmates de l'hypervagotonie, si fréquents chez ces malades, l'effet bienfaisant des substances vago-paralysantes qui diminuent la raideur parkinsonienne, et inversement constate que les substances vagotoniques telles que la pilocarpine exagèrent la rigidité musculaire. A. Salmon conclut : « les données parlent sans doute en faveur de l'idée que la rigidité parkinsonienne est

1. Marinesco et Sager, *Revue neurologique*, 1926.

2. A. Salmon, cité sans références par Delmas Marsalet dans *Les réflexes de posture élémentaires*.

liée intimement à l'hypervagotonie. L'auteur pousse plus loin son analyse : se basant sur la théorie de la double nature myofibrillaire et sarco-plasmatique du muscle, il pense que la vagotonie se traduit par l'excitation des fibres végétatives musculaires, et en conséquence, par l'hypertonie sarco-plasmatique qui en dépend ».

Delmas Marsalet (1) était arrivé, par ses recherches personnelles, à une conclusion à peu près analogue. Il admet l'analogie entre les réflexes de posture et la rigidité parkinsonienne, en se basant sur les déductions de Foix, et les variations de même sens qu'ils présentent sous l'action de certains médicaments. L'atropine et la scopolamine atténuent ou suppriment les réflexes de posture ; la pilocarpine les exagère.

« En abolissant les réflexes de posture élémentaires, les substances telles que la scopolamine, l'atropine, le datura, altèrent un mécanisme dont nous avons démontré la nature économique ». « La contre-partie de cette remarque nous est fournie par l'étude des substances, telles que la pilocarpine, qui augmentent l'intensité des réflexes de posture : ce sont des substances cataboliques. »

« Au travers de toutes ces remarques, on en vient à se demander si l'exagération des réflexes de posture qui existe chez les parkinsoniens ne serait pas un phénomène de l'ordre de la vagotonie ». Puis,

1. Delmas Marsalet, *loc. cit.*

après avoir résumé l'article de A. Salmon. Delmas Marsalet poursuit : « sans pousser aussi loin que Salmon nos déductions physiologiques, nous retiendrons simplement de cet exposé que l'exagération des réflexes de posture doit être rapprochée de la vagotonie ». « L'exagération des réflexes de posture semble être dans le domaine de la vie de relation ce qu'est la vagotonie dans la vie végétative ».

L'auteur ajoute : « que les lésions des noyaux gris centraux soient constatables dans les cas d'exagération des réflexes de posture, cela est fort possible ; mais, invoquer exclusivement les lésions de ces centres comme génératrices de l'exagération des réflexes de posture, c'est, à notre avis, restreindre l'étendue du problème ». Comme preuve, Delmas Marsalet publie les protocoles de trois expériences de laboratoire.

Dans la première, après avoir établi que le chien normal s'effondre après avoir reçu une injection de 2 milligrammes de scopolamine ou d'atropine, il injecte une dose supérieure à un chien opéré et en pleine rigidité sans obtenir d'effets appréciables. « On ne saurait donc soutenir que l'exagération des réflexes de posture correspond à une décérébration du type Sherrington et que le parkinsonisme post-encéphalitique n'est qu'un état atténué de décérébration ».

Au cours des autres expérimentations, Delmas Marsalet, après avoir détruit tour à tour la couche optique, les noyaux lenticulaires, le noyau Caudé, conclut : « aucune exagération des réflexes de posture n'a pu

être provoquée expérimentalement ». « L'impossibilité de reproduire expérimentalement l'exagération des réflexes de posture élémentaires, tant par la décérébration que par la lésion des noyaux gris centraux, montre que le déficit de ces centres n'est pas la raison suffisante des syndromes parkinsoniens et bradykinétiques ».

Si l'on admet l'existence de rapports intimes entre les réflexes de posture et la rigidité parkinsonienne, selon les conclusions de Foix, Delmas Marsalet, et Marinesco, on est donc fondé de penser que l'hypertonie musculaire ne pourrait être due à des lésions mésocéphaliques, ce qui cadre d'ailleurs avec les faits cliniques. D'autant que Danielopolu (1) montre qu'après curarisation et par conséquent paralysie des terminaisons cérébro-spinales, le tonus musculaire persiste. Dans cette même communication, Danielopolu prouve que la contracture musculaire, même secondaire à une paralysie pyramidale, est régie par le système végétatif.

Lapicque (2), par excitation du système sympathique, obtient une diminution considérable de la chronaxie du muscle strié.

Radovici (3) insiste sur la double innervation cérébro-spinale et végétative des muscles soumis à la

1. Danielopolu-Radovici-Carniol, Recherches sur le tonus des muscles volontaires. *Revue neurologique*, 1922.

2. L. et M. Lapicque, Action des nerfs sympathiques sur la chronaxie des muscles striés. *Soc. Biol.* 1930.

3. Radovici, Action de l'atropine sur l'hypertonie post-encéphalitique. *Presse médicale*, 1925.

volonté. Ce sont, dit-il, les constatations histologiques de Perroncito et de Boëcke qui ont déterminé une série de recherches de physiologie et de pharmacologie expérimentales.

« Il ressort des recherches de Boër (1) et de Rieser que le tonus, c'est-à-dire le raccourcissement durable de la fibre musculaire que Botazzi a attribué au sarcoplasme, est régi par le système nerveux végétatif ; en opposition avec la contraction clonique dont le gouvernement reste l'apanage des cellules motrices des cornes antérieures ».

« Franck (2), dans son étude sur l'innervation parasympathique des muscles striés, arrive à la conclusion que le tonus normal ou pathologique est sous la dépendance du système nerveux autonome. Ce fait a été démontré par Danielopolu, et diverses expériences pharmacologiques lui ont permis de conclure que le muscle volontaire a une innervation végétative double et que le groupe parasympathique augmente la tonicité, tandis que le sympathique est un inhibiteur de cette fonction ». Radovici rappelle enfin que depuis 1920, il traite des malades post-encéphalitiques par divers médicaments et que c'est l'atropine qui lui a donné les meilleurs résultats.

1. Boër, *Zeitschr. für. Bio.*, 1915.

2. Franck et Nothmann, *Zeitschr. für exper. Med.*, 1921.

Le para-sympathique, et par conséquent,
ses paralysants agissent-ils directement
sur le tonus musculaire ?

Nombre d'auteurs pensent que non.

Les parkinsoniens sont en état d'acidose compensée.

Uréchia et Mihalescu (1) ont étudié le P. H. sanguin chez 14 parkinsoniens.

Froment (2) a trouvé un abaissement léger de la réserve alcaline chez les post-encéphalitiques : la réserve alcaline oscille entre 56 et 44, rarement au-dessous. Froment publie également des cas d'amélioration de l'hypertonie et de retour à la normale de la réserve alcaline après un traitement insulinique dont on connaît pourtant le pouvoir vagotonisant. Marinenco insiste à diverses reprises sur l'acidose compensée des parkinsoniens : « il y a là, dit-il, une série de faits concordants ».

Musella Mario (3) a trouvé dans 9 cas d'encépha-

1. Uréchia et Mihalescu, Equilibre acido-basique du sang des parkinsoniens. Soc. Bio., 1927.

2. Froment, *Revue neurologique*, 1930, p. 382.

3. Musella Mario, P. H. urinaire et constante de Hesselbach dans le parkinsonisme post-encéphalitique. *Riv. Neurol.*, 1932. *Zentralblatt.*

lites chroniques des troubles particuliers de l'élimination ammoniacale et de l'équilibre acide-base remarquablement fixes chez les parkinsoniens.

Regelsberger (1) montre que la dose de 0,0005 ou même de 0,00025 chez des post-encéphalitiques particulièrement sensibles, la scopolamine entraîne un déplacement de la réaction sanguine vers l'alcalinité, ainsi qu'une augmentation du CO_2 circulatoire et une diminution du CO_2 alvéolaire. L'urine devient dans tous les cas alcaline, même avec les petites doses.

Nous avons essayé de suivre ces variations du P. H. urinaire : 2 mesures furent faites avant tout traitement, mesures qui donnèrent un P. H. de 6 ; on refit les mêmes examens 18 jours après le début du traitement, alors que l'hypertonie avait fortement diminué ; là encore le P. H. urinaire fut de 6.

Cette acidose sanguine ne semble pas être une simple coïncidence et paraît être intimement liée à la contracture musculaire. En effet, on signale une acidose unilatérale dans les cas d'hémi-parkinsonisme post-encéphalitique (Uréchia et Mihalescu, et Cornil et Verain, cité par Cristini et Renato) (2).

D'autre part, cette acidose varie en même temps que la rigidité musculaire et tend à revenir à la normale sous l'action des médicaments de l'hypertonie. Ce fait a été vérifié pour la scopolamine (Marinesco,

1. Regelsberger, *Deutsch. Arch. für Klin.*, 1926, t. CL.

2. Cristini Renato, *Revista Neurologica*, 1933.

Sager, Kreindler) (1), pour l'hyoscine (Urechia, Mihalescu) pour l'insuline (Froment) pour l'atropine (Kleemann : action de l'atropine sur le P. H. sanguin des parkinsoniens ; d'Abundo, *Revista Neurologica*, 1932, deux publications que nous n'avons pu retrouver).

On doit donc considérer cette acidose, soit comme un effet, soit comme une cause secondaire.

Est-ce un effet ? On peut citer Neuschlogz (2) qui conclut : « à la suite du travail musculaire, intense, réalisé pendant une heure, la composition de l'urine éliminée se modifie dans le sens d'une augmentation de son acidité et de sa teneur en ammoniacque (c. f. ; Musella Mario).

Est-ce une cause secondaire ? Il convient de citer Lapicque (3) : « Au cours d'études faites en vue de déterminer les modifications de la chronaxie sur des muscles plongés dans des solutions contenant certains poisons, l'auteur a constaté que la plupart des substances étudiées faisaient varier la concentration des ions H de la solution ». Il étudia l'action de diverses solutions à P. H. différents sur la contractibilité musculaire et établit qu'à partir d'un P. H. optimum toute acidose ou alcalose est nuisible à cette contractibilité.

1. Marinesco, Sager et Kreindler, *Soc. Bio.*, 1927-1928.

2. S. M. Neuschlogz, Effet de l'exercice musculaire sur l'équilibre acide-base de l'urine. *Soc. Bio.*, 1932.

3. Lapicque et Nattan-Larrier, Modifications de l'imbibition et de la chronaxie du muscle strié suivant les variations du P. H. *Soc. Bio.*, 1926.

Marinesco enregistre deux faits : l'action de la scopolamine sur l'hypotonie musculaire et l'évolution parallèle du P. H. sanguin. « Dans l'interprétation de ces faits, on doit considérer qu'il y a, d'une part dans le parkinsonisme un trouble profond du système végétatif, et que d'autre part, ce système végétatif a certainement une influence sur le tonus musculaire. Les recherches de Bayliss, Franck, Krauss et Zondeck l'ont montré ». « Le système végétatif, par le jeu des ions, influence la contraction musculaire (Embden et Lenhartz) et l'excitabilité musculaire (Lapicque et Nattan-Larrier). L'augmentation des chronaxies dans le parkinsonisme est due à ce que l'ion K s'accumule au niveau de la phase fibrille-sarcoplasme. Le potassium produit une diminution de la perméabilité de la phase. D'autre part Lapicque a montré la relation étroite qui existe entre la perméabilité et l'excitabilité, la diminution de l'une entraînant la diminution de l'autre. L'hyperpnée volontaire qui produit une forte alcalose sanguine est dans ce sens une preuve que la modification du rapport des ions au niveau du tissu musculaire influence la chronaxie musculaire (1) ».

« Les recherches de Oubrè, Blumenfeld, Sager et Koehler, ont montré quelle est l'action de la scopolamine sur l'excitabilité neuro-musculaire. *In vivo*, la scopolamine agit sur les électrolytes au niveau des phases. Elle modifie le rapport existant entre les ions

1. Marinesco, Sager et Kreindler, Soc. Bio., 1928.

K/Ca, en le rapprochant de ses valeurs normales. Par suite de son action paralysante sur le vague, la scopolamine, en modifiant tous les symptômes vagotoniques, diminuera aussi l'accumulation des ions K au niveau de la phase fibrille-sarcoplasme, accumulation que l'on peut considérer comme l'expression d'une vagotonie locale » (1). Pour Marinesco les modifications du P. H. sanguin à la suite d'injections de scopolamine, seraient dues à la migration des ions K dans le sang. Marinesco, se basant sur les actions homologues de la scopolamine et de l'atropine, conclut en 1933, dans le même sens sur la pharmacodynamie de l'atropine dans le parkinsonisme.

Cependant, Sager et Roth considèrent que le potassium n'est pas fixé plus intimement aux muscles des parkinsoniens que sur ceux de sujets normaux (2).

Leulier et Corajod (3) concluent que le sérum des parkinsoniens peut être moins riche en potassium que le sérum normal, mais ce fait n'est pas constant ; qu'en outre le rapport K total/K sérique est voisin de 10 aussi bien chez l'homme normal que chez les post-encéphalitiques.

1. Marinesco, Sager et Kreindler, Communication présentée par Lapicque, Mécanisme de l'action de la scopolamine sur les parkinsoniens post-encéphalitiques Soc. Bio., 1928.

2. Sager et Roth, Sur la diffusibilité du K du muscle chez l'homme normal et dans les états de contracture pyramidale et extra-pyramidale. Soc. Bio., 1930.

3. Leulier et Corajod, sur le microdosage du K dans le sang de l'homme normal et dans le sang des parkinsoniens.

Enfin Leulier (1) a trouvé par biopsie que le muscle des parkinsoniens n'était pas plus riche en potassium que le muscle normal.

Nous avons donc essayé de résumer les théories modernes sur l'hypertonie parkinsonienne, et, si nous avons employé le terme de vagotonie, c'est plutôt dans un but de clarté. En effet l'on sait la tendance actuelle à admettre un terme plus nuancé : de trouble végétatif, de dysfonctionnement vago-sympathique; avec prédominance du vague ou du Σ , mais participation de ces deux systèmes. Le plus qu'il nous soit permis de dire, c'est que les paralysants du parasympathique sont également des calmants de la rigidité musculaire. Ils ne sont d'ailleurs pas les seuls ; nous avons déjà insisté sur le fait paradoxal que constitue l'action bienfaisante de l'insuline, substance notoirement vagotonisante sur l'hypertonie parkinsonienne.

Mais, en voulant rester sur le terrain clinique, il faut reconnaître les remarquables effets de l'atropine à hautes doses sur le parkinsonisme.

1. Leulier, B. Pommé et Mlle A. Bernard, Sur le taux du K musculaire dans quelques affections neurologiques. C.R. Soc. Bio., 1933.

Conclusions.

1° L'atropine ne peut être qu'un traitement palliatif, et, comme tel, ne saurait avoir l'importance d'une thérapeutique anti-infectieuse de l'encéphalite.

2° Malgré les hautes doses employées, l'atropine ne présente pratiquement aucun danger, à condition d'employer la méthode de progression lente mise au point par Roemer, et de surveiller attentivement l'apparition de phénomènes d'intolérance. Cette surveillance est rendue plus facile par le placement de ces malades dans un établissement privé ou public tout au moins pendant les premières semaines de traitement.

3° L'atropine constitue le traitement par excellence de la rigidité musculaire ; son action sur le tremblement est plus inconstante ; il faut tenir compte également des réactions personnelles vis-à-vis de la toxicité de cet alcaloïde, réactions qui peuvent gêner considérablement le traitement ; tenir compte enfin du psychisme du sujet.

4° Ces réserves faites, il nous a semblé que cette

médication présentait de grands avantages, notamment l'absence d'accoutumance à l'action thérapeutique ; et les beaux résultats que nous avons obtenus, alors que divers médicaments avaient échoué, nous font conclure que l'atropine à hautes doses constitue le meilleur traitement symptomatique actuel du parkinsonisme post-encéphalitique.

Vu : le Président de la thèse,

H. CLAUDE.

Vu : le Doyen,

ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :

le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

- D'ABUNDO. — Action de l'atropine sur le pH sanguin des parkinsoniens. *Rivista Neurologica*, 1932.
- AUGUSTUJN (A. H. P.). — *Nederl. Tijdschr. Geneesk*, 1933. Hollande.
- BAUER et MARQUET (G.). — *Gazette médicale limousine*, juin 1934.
- BAUER (E.), GOLSE (J.) et MARQUET (G.). — Traitement du parkinsonisme post-encéphalitique par l'atropine à hautes doses.
- DE BOER. — *Zich. für Bio.*, 1915.
- BOURGUIGNON. — Les syndromes chronaxiques et le rôle de la chronaxie dans le diagnostic des maladies nerveuses centrales et périphériques. *Presse médicale*, 3 octobre 1931.
- BREMER. — *Deutsch Arch. für Klin.*, 1925, p. 340.
- BUSSE (Walter). — Sur le traitement de l'encéphalite épidémique par l'atropine à haute dose. *Arch. für Psych.*, 1932.
- CLAUDE, BARUK et THÉVENARD. — Les rapports de l'hyper-tonie Parkinsonienne et de la catatonie. *Congrès neurologique*. Blois, 1927.
- CRISTINI-RENATO. — *Rivista Neurologica*, 1933 (trouvé in *Zentralblatt*).

- DANIELOPOLU, RADOVICI, CARNIOL. — Recherches sur le tonus des muscles volontaires. *Revue neurologique*, 1922.
- DELMAS MARSALET. — Les réflexes de posture élémentaire.
- DUTHOIT et SENCE. — Réunion médico-chirurgicale des Hôpitaux de Lille. *Echo médical du Nord*, avril 1934.
- EHRENBERG. — Sur le traitement atropinique du Parkinsonisme post encéphalitique. *Med. Avd. Läns-las. Falun. Hygiea*. Stockholm, 1932.
- FLECK. — *Munchener Med. Wochen.*, 1932.
- FROMENT. — *Revue neurologique*, 1930, p. 382.
- FRANCK et NOTHMANN. — Innervation parasympathique des muscles striés. *Zeitsc. für experi. Méd.*, 1921,
- GUILLAIN et MOLLARET. — Séquelles de l'encéphalite épidémique.
- HAGSTROM (Olaf). — *Sv. Läkartidhn*, 1934.
- KIENER (Wilson). — Physiologie pathologique de la rigidité et du tremblement parkinsonien. *Revue neurologique*.
- KINDERG. — Traitement du Parkinsonisme post-encéphalitique par l'atropine à hautes doses. *Nord med. Tidskr.*, 1933.
- KLEEMANN (Anna). — Mitteilungen Zur therapie der chronischen encephalitis. *Deutsch. Zeich. Nerven*, 1929.
- Elektrolytverschiebungen in Blute bei Parkinsonismus und irhe modifikationen im Verlange der Atropin.
- LAPICQUE. — Action des nerfs sympathiques sur la chronaxie des muscles striés. *Soc. biol.*, 1930.

- LAPICQUE, NATTAN-LARRIER. — Modification de la chronaxie du muscle strié selon les variations du pH. *Soc. Biol.*, 1926.
- LEULIER et CORAJOD. — Microdosage du K sanguin chez l'homme normal et chez le parkinsonien.
- LEULIER, POMMÉ et BERNARD (M^{lle} A). — Sur le taux du K musculaire dans quelques affections neurologiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1933.
- LABBÉ (Marcel) et GILBERT-DREYFUS. — L'élévation du métabolisme basal chez les parkinsoniens. *Presse médicale*, 1933.
- MARINESCO et SAGER. — *Revue neurologique*, 1926.
- MARINESCO, SAGER et KREINDLER. — *Soc. Biol.*, 1927-1928.
- MARINESCO, SAGER et KREINDLER, présenté par LAPICQUE,
— Mécanisme de l'action de la scopolamine sur le parkinsonisme. *Soc. Biol.*, 1928.
- MARINESCO et FAÇON. — *Bulletin d'Académie de Médecine*, 4 avril 1933.
- MUSELLA (Mario). — pH urinaire et constante de Hessel-sach chez les parkinsoniens. *Rivista Neurologica*, 1932.
- NEUSCHLOGZ (S. M.). — Effet de l'exercice musculaire sur l'équilibre acide-base de l'urine. *Soc. Biol.*, 1932.
- POLSTORFF. — Traitement par l'atropine et le neurosmon du parkinsonisme post-encéphalitique. *Psych., Neurol. Wochen.*, 1932.
- POLKOVNIKOVA et BOURACEVSKIJ. — Sur la tolérance à l'atropine des parkinsoniens. *Med. Biol. Zeichrift*, 1928.
- RADOVICI. — Action de l'atropine sur l'hypertonie post-encéphalitique. *Presse médicale*, 1925.

- RADOVCI et NICOLESCO. — Action de l'atropine sur les mouvements involontaires de l'encéphalite épidémique. *Presse méd.*, 19 janvier 1921.
- ROEMER. — Traitement du parkinsonisme post-encéphalitique. N° spécial de la *Munchener Medizinische Wochensch.*, 1933, p. 24.
- SAGER et ROTH. — Sur la diffusibilité du K musculaire chez l'homme normal et sur les états de contraction pyramidale et extra-pyramidale. *Soc. Biol.*, 1930.
- SCHENCK. — *Munch. Mediz. Woch.*, 1931.
- STEMPLINGER. — *Munch. Med. Woch.*, 1930.
- STERCKEN. — *Munch. Mediz. Woch.*, 1933.
- TEPPE STANISLAW. — Traitement des symptômes parkinsoniens par l'atropine à haute dose. *Polska Gaz. Lek.*, 1933.
- URECHIA et MIHALESCU. — Equilibre acido-basique du sang des parkinsoniens. *Soc. Biol.*, 1927.
- VOŠ. — Traitement de la maladie de Parkinson par l'atropine à hautes doses. *Nederland Tijdschr.*, 19 novembre 1932.

